

Année 1968

THÈSE

N°

885

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

Henri, Robert DEBRAY

Né le 22 octobre 1936 à Paris (16e)

Interne des Hôpitaux de Paris.

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

MODALITES EXPERIMENTALES D'ETUDES COOPERATIVES

EN THERAPEUTIQUE PSYCHIATRIQUE.

(Utilisation d'un modèle mathématique).

Président : Monsieur P. PICHOT, Professeur.

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1968

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

Henri, Robert DEBRAY

Né le 22 octobre 1936 à Paris (16e)

Interne des Hôpitaux de Paris.

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

MODALITES EXPERIMENTALES D'ETUDES COOPERATIVES
EN THERAPEUTIQUE PSYCHIATRIQUE.

(Utilisation d'un modèle mathématique).

Président : Monsieur P. PICHOT, Professeur.

ÉDITIONS A.G.E.M.P. 40 RUE PASCAL PARIS



PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Bénard (H.), Bernard (E.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Cheymol (J.), Debré (R.), Fey (B.), Gaillard (H.), Gaudart d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Giroud (A.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy (M^{lle} J.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Pasteur Valléry-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN Georges BROUET.

1^{er} ASSESSEUR Daniel BARGETON

2^e ASSESSEUR Jean GOSSET

I. — PROFESSEURS

1^o CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

MM.

Anatomie	DELMAS (A.)
—	HUARD (P.)
Anatomie et cytologie pathologiques	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Bactériologie et virologie	TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
—	POLONOVSKI (J.)
—	DESGREZ (P.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
—	DOGNON (A.)
—	DJOURNO (A.)
Cancérologie expérimentale	MATHÉ (G.)
Ophthalmologie	SCHAPIRA (G.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	GOURY (Ch.)
Histologie et Embryologie	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
—	COUJARD (R.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale, Droit médical et déontologie	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	N...
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
—	KUSS (R.)
—	VERNE (J.-M.)
Pathologie exotique	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
—	BRICAIRE (H.)
—	PÉQUIGNOT (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	MAURICE (P.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.-R.)
—	LECHAT (P.)
Physiologie	BARGETON (D.)
—	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	LEPAGE (F.)
Pathologie médicale	DESGREZ (H.)

	MM.
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	N...
Thérapeutique	LAMOTTE (M.)
Thérapeutique appliquée	N...

b) Professeurs à titre personnel :

Anatomie	CABROL (Ch.)
Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	NEZELOF (Ch.)
Bactériologie	BARBIER (P.)
Biochimie médicale	DREYFUS (J.-Cl.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Parasitologie	LARIVIÈRE (M.)
Pathologie expérimentale	LOEPER (J.)
Physiologie	DEJOURS (P.)
	SCHERRER (J.)
	KELLERSHOHN (L.)
Physique médicale	GOUGEROT (L.)
	ROUCAYROL (J.-Cl.)
	TUBIANA (M.)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Clinique carcinologique	DENOIX P.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	SOULIÉ (P.)
— — (Boucicaut)	LENÈGRE (J.)
	LORTAT-JACOB (J.-L.)
	BAUMANN (J.)
Cliniques chirurgicales	LEGER (L.)
	PATEL (J.)
	GOSSET (J.)
	SICARD (A.)
	OLIVIER (Cl.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)	MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
— — — (Foch)	PADOVANI (P.)
— — — (Beaujon)	CAUCHOIX (J.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FÈVRE (M.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie thoracique (Laennec)	MATHEY (J.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis)	DUPERRAT (F.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clinique chirurgicale et gynécologique (Broca)	HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)	TURPIN (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	BERNARD (J.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)
	DEPARIS (M.)
	MILLIEZ (P.)
Cliniques médicales	N...
	BARIÉTY (M.)
	DREYFUS (G.)
	CONTE (M.)
	KOURILSKY (R.)
	BOUDIN (G.)

Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	
Clinique médicale infantile et pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies métaboliques (Hôtel-Dieu)	
Clinique néphrologique (Necker)	
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	
Clinique neurologique (Salpêtrière)	
Cliniques obstétricales	Baudelocque Saint-Antoine
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	
— — (Cochin)	
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	
Clinique de pédiatrie (Trousseau)	
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	
Clinique de rhumatologie (Lariboisière)	
Clinique stomatologiques (Salpêtrière)	
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	
Clinique toxicologique (F. Vidal)	
Clinique traumatologique et orthopédique (R.-Poincaré)	
Clinique urologique (Cochin)	
— — (Necker)	
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	
Sémiologie médicale (A. Chantin)	
— — (Lariboisière)	
— — (Pitié)	
— — (Rothschild)	
Sémiologie et clinique chirurgicales (Broussais)	

b) Professeurs à titre personnel :

Hématologie	ANDRÉ (R.) BOUSSER (J.)
Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.) AZERAD (E.) BOUR (H.) CAROLI (J.) DREYFUS (B.) GROSSIORD (A.) LAMBLING (A.) LAUNAY (Cl.) PAYET (M.) PERRAULT (M.) SIGUIER (F) WORMS (R.)
Médecine	RICHET (G.) LE BEAU (J.) LHERMITTE F. PICHOT (P.) MADURO (R.) POLONOVSKI (Cl.) ROYER (P.) KREIS (B.) MEYER (A.) DELBARRE (F.)
Néphrologie	
Neuro-chirurgie	
Neurologie	
Neuro-psychiatrie	
Oto-Rhino-Laryngologie	
Pédiatrie	
Pneumo-Phtisiologie	
Rhumatologie	

MM.

DEBRAY (Ch.)
MARIE (J.)
JUSTIN-BESANÇON (L.)
DEROT (M.)
HAMBURGER (J.)
DAVID (M.)
GARCIN (R.)
LACOMME (M.)
MERGER (R.)
VARANGOT (J.)
OFFRET (G.)
BREGEAT (P.)
AUBRY (M.)
MOZZICONACCI (P.)
THIEFFRY (S.)
BROUET (G.)
MICHAUX (L.)
COSTE (F.)
SÈZE (S. de)
DECHAUME (M.)
ROUX (M.)
LEMAIRE (A.)
GAULTIER (M.)
JUDET (R.)
ABOULKER (P.)
COUVELAIRE (R.)
LAPLANE (R.)
DOMART (A.)
BOUVRAIN (Y.)
RAMBERT (P.)
WOLFROMM (R.)
POILLEUX (F.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

	MM		MM.
Anatomie pathologique . . .	BOUYER (Ch.)	Maladies infectieuses . . .	DUPONT (V.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)	Neuro-psychiatrie	TARDIEU (G.)
Biochimie médicale	{ CARTIER (P.) GONNARD (P.) NORDMANN (J.)	Pédiatrie	ROSSIER (A.)
Biologie médicale	HARTMANN (L.)	Physique médicale	{ COURSAGET (J.) GREMY (F.)
Chirurgie	CERBONNET (G.)	Physiologie	GIRARD (Fr.)
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (B.)	Stomatologie	CHAPUT (M ^{me} A.)

III. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

IV. — PROFESSEURS ASSOCIÉS

Hormonologie	MORICARD (R.)
Statistique médicale et épidémiologique	SCHWARTZ (D.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseiller administratif	Mlle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	
Conservateurs	{ Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.)
Bibliothécaires	{ Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles DUROZOY (M.-F.), ROBERGE (D.), Dr SCHILLER (J.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A la mémoire de ma mère,

A mon père,

A ma femme,

A mes enfants.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554033_0024

A Monsieur le Professeur Pierre PICHOT.

Professeur de psychologie médicale.

Qui nous a inspiré le sujet de
cette thèse et nous fait l'honneur
d'en accepter la présidence.

Qu'il veuille bien trouver ici
l'expression de notre profonde grati-
tude.

A Monsieur le Professeur Jean DELAY.

Membre de l'Académie Française.
Membre de l'Académie de Médecine.
Professeur de la Clinique des maladies menta-
les et de l'encéphale.
Docteur es-lettres.

Qu'il veuille bien trouver ici
l'expression de notre très respec-
tueux dévouement.

A nos Maîtres des hôpitaux,

Externat

Monsieur le Docteur J. MIALARET
Monsieur le Professeur F. LHERMITTE
Monsieur le Professeur L. MICHAUX
Monsieur le Professeur Agrégé J. CATINAT
Monsieur le Professeur P. MILLIEZ

Internat

Monsieur le Docteur G. MAZARS
Monsieur le Professeur R. KOURILSKY
Monsieur le Professeur agrégé J. CATINAT
Monsieur le Professeur F. LHERMITTE
Monsieur le Docteur P. DEBRAY
Monsieur le Professeur agrégé S. BRION
Monsieur le Professeur L. MICHAUX
Monsieur le Professeur J. DELAY

Nous exprimons à Monsieur Guy SEIVA notre reconnaissance pour son importante contribution dans l'élaboration du modèle mathématique et de l'étude statistique,

et aux Laboratoires SANDOZ, pour l'aide qu'ils nous apportent dans la réalisation de l'étude en cours.

I N T R O D U C T I O N

Grâce à l'extraordinaire développement de la psychopharmacologie, le thérapeute a aujourd'hui à sa disposition une grande variété de drogues psychotropes. Devant la multiplication du nombre et de la diversité de ces drogues, le besoin se fait sentir de mettre en relief, de manière objective, l'efficacité propre de chacune d'entre elles. Dans quelle catégorie syndromique telle drogue est-elle efficace ? L'est-elle plus ou moins qu'une autre ? Sur quel ou quels symptômes agit-elle préférentiellement à l'intérieur de ce ou de ces syndromes ?

Pour tenter d'apporter une réponse à ces questions, il y a lieu tout d'abord d'uniformiser la nomenclature afin de permettre une comparaison utile des essais, les incertitudes et la confusion des diverses nosographies, sur le plan national et plus encore international, constituant un obstacle sérieux à la circulation de l'information, donc aux études statistiques d'envergure.

Les études coopératives, études menées conjointement par plusieurs psychiatres, donc portant sur une large population de malades, peuvent naître dès lors que les données cliniques recueillies sont comparables d'un examinateur à l'autre. L'emploi des échelles de comportement, le traitement statistique des données et leur exploitation mathématique par l'ordinateur semblent devoir apporter une importante contribution à de telles études. La validité des résultats déjà obtenus dans le domaine diagnostique autorise leur emploi dans l'estimation des résultats thérapeutiques.

Une étude coopérative est actuellement en cours intéressant plusieurs services de psychiatrie en France et regroupant des patients atteints de "psychoses fonctionnelles". Cette étude est organisée par le Pr P. PICHOT à la clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Pr J. DELAY).

PREMIERE PARTIE

LES DIFFICULTES DANS LE CHOIX D'UNE THERAPEUTIQUE

ET DANS L'APPRECIATION DE SES RESULTATS

Les difficultés se rencontrent à deux niveaux que nous distinguerons : niveau de la clinique proprement dite : établissement de diagnostic, choix de la thérapeutique, appréciation des résultats, et au niveau de l'expérimentation thérapeutique : répartition des malades en catégories syndromiques homogènes, estimation et comparaison des modifications observées.

I - PLAN DE LA CLINIQUE

A) ETABLISSEMENT DU DIAGNOSTIC

La démarche suivie en psychiatrie procède habituellement par analogie avec la médecine interne.

a) Le diagnostic en médecine interne

Le recueil des symptômes constitue l'objet de l'interrogatoire et de l'examen physique. Il convient de relever, en principe sans idée préconçue et sans rien exclure, tous les phénomènes anormaux que présente le malade. Puis, en présence d'un éventail

souvent for vaste de symptômes disparates, il s'agirait, idéalement, dans un second temps, de regrouper certains de ces symptômes en syndromes, c'est-à-dire de reconnaître une corrélation de certains symptômes entre eux. Ce regroupement implique un choix dans les symptômes; d'autre part, la reconnaissance d'un groupe de symptômes suppose une référence à un appareil conceptuel que constitue le savoir médical. Autrement dit, le symptôme ne prend sa valeur que lorsqu'il devient signe, signe de quelque chose et qu'il s'intègre dans un groupe de signes, lui-même non fortuit, qui s'appelle un syndrome.

Si, en médecine interne, certains syndromes regroupent entre eux des symptômes voisins (sumptômes constitutifs du syndrome pleurétique par exemple), d'autres au contraire regroupent des symptômes, des signes qui seraient entre eux parfaitement hétérogènes si l'on ignorait précisément que leur groupement constituait une entité significative. Ainsi de l'association goitre exophtalmie, tachycardie, tremblement qui fait affirmer la maladie de Basedow.

On ne fait pas, dans un premier temps, collection de symptômes en pur observateur, pour ensuite choisir et regrouper. Il ne peut y avoir de premier regard "naïf" du fait que les symptômes n'apparaissent pas avec la clarté de l'évidence, mais bien au contraire ne sont décelés que par celui qui sait les chercher. Quoique l'on en dise, le premier examen est orienté par un savoir médical et ce qui est visé ce sont bien des signes, c'est-à-dire des manifestations signifiantes, soit par elles-mêmes (signes pathognomoniques), soit surtout par leur groupement. Le syndrome en médecine interne n'est pas fortuit, ni même, ou du moins pas seulement, constellation de symptômes groupés avec une fréquence significative. Le syndrome constitue un modèle et le travail essentiel de diagnostic consiste à établir une reconnaissance entre le malade et le modèle; ce travail commençant dès le recueil des symptômes, il est quelque peu illusoire de distinguer deux premiers temps du diagnostic.

La dernière étape consiste à rapporter le ou les syndromes isolés à une entité nosologique. Le syndrome peut, et c'est le

plus souvent le cas, renvoyer à plusieurs entités nosologiques. Il faudra dès lors choisir : ayant dégagé un ou plusieurs syndromes, on tiendra compte de certaines données épidémiologiques, la fréquence respective des maladies en particulier, avant de retenir un diagnostic.

Le travail du diagnostic consiste donc à reconnaître les symptômes dans la signification que leur confère le groupement et à établir une ressemblance entre le malade et la maladie-entité.

Si les symptômes ne prennent, en médecine interne, toute leur valeur qu'en tant qu'ils participent d'un syndrome, si le syndrome doit constituer un guide dans la reconnaissance de la maladie, les problèmes qui se posent concernent bien entendu la validité et, pourrait-on dire, l'efficacité des symptômes et syndromes choisis et même des entités nosologiques.

On peut faire à ce sujet quelques remarques :

A mesure que progresse la connaissance des mécanismes et des causes, à mesure que se développent les moyens d'investigation paraclinique, de nouveaux symptômes sont isolés, c'est-à-dire qu'une valeur significative leur est conférée, et d'autres au contraire sont abandonnés; les syndromes cliniques sont démantelés; d'autres paraissent incertains ou provisoires. Les maladies - entités elles-mêmes - sont l'objet de remaniements tant les frontières paraissent souvent arbitraires et non recoupées par des données scientifiques de valeur; le concept même de maladie est remis en cause par certains et l'idée se fait jour dans certaines disciplines de nouvelles classifications empiriques, délaissant les entités nosologiques classiques au profit d'un système de classement par groupes de cas dont la symptomatologie commanderait directement la décision thérapeutique sans l'intermédiaire d'une référence à un diagnostic de la nosologie.

Quoi qu'il en soit de ces perspectives, on peut dire, dans l'optique du choix thérapeutique, qu'il est souvent possible, en médecine interne, de vérifier un diagnostic suspecté. Diverses investigations conduisent à la mise en évidence d'un mécanisme

pathogénique, d'une lésion, d'un germe... La cause constitue dès lors un principe unificateur et il est possible, dans un but théorique, de revenir en arrière pour considérer à nouveau les symptômes cliniques. S'il est vrai que les causes ne produisent pas - tant s'en faut - chez tous les malades les mêmes effets, il n'en est pas moins certain que la pathogénie ou l'étiologie peuvent constituer des critères objectifs de classification. Un poids spécifique peut être attribué à tel symptôme, une valeur peut être accordée à tel regroupement syndromique, en ce qu'ils constituent les reliefs les plus significatifs de la cause décelée.

b) Le diagnostic en psychiatrie

L'application d'une méthode analogue entraîne de nombreuses difficultés et fait soulever des critiques.

1 - Le poids, la valeur significative du symptôme ne peut être contrôlé par aucune référence étiologique ou pathogénique. Dès lors, tout phénomène anormal présenté par le malade doit être pris en considération. On voit que la méthode de regroupement des symptômes en syndromes, en ce qu'elle implique un choix, une préférence dans les symptômes, entraîne fatalement une réduction arbitraire de l'information.

Il ne peut s'agir ici de reconnaître des symptômes au sens de la médecine interne. Opérer cette "reconnaissance", c'est conférer arbitrairement une significativité au symptôme en regard d'une construction syndromique purement spéculative. Cela revient à biaiser l'information. On a pu à ce propos parler de la contamination étiologique du symptôme.

Dans le plus mauvais cas, cette méthode revient à diriger l'entretien aux fins d'une mise en évidence de certains ~~symptômes~~ consacrés comme plus ou moins caractéristiques de telle ou telle affection.

2 - Le classement du malade dans une catégorie nosologique suppose une ressemblance avec un modèle prédéterminé, modèle forcément relatif en l'absence de confirmation pathogénique. Or le malade est loin d'être toujours conforme au modèle. Il est même courant d'insister sur la rareté des cas typiques. Si l'on veut dès lors faire entrer quand même le malade dans une catégorie diagnostique, il faudra soit composer avec l'information dont on dispose en privilégiant certains symptômes, soit multiplier les "formes cliniques", ce qui risque d'aboutir à une véritable atomisation de la nosologie. Reste une dernière tentation : celle de conférer plusieurs étiquettes à un même malade.

Encore ces difficultés seraient-elles relativement mineures si le principe classificateur était strictement descriptif (symptomatique). Or, et c'est là l'une des sources essentielles de confusion, les divers plans descriptif, pathogénique et étiologique, sont intriqués en des proportions variables suivant les différents systèmes nosologiques. Le polymorphisme des nomenclatures rend bien compte de l'embarras des nosographistes en psychiatrie.

On ne peut qu'évoquer quelques exemples :

Pour BOISSIER de SAUVAGES, c'est la botanique qui sert de modèle et sa nosologie méthodique se compose de 10 classes, 40 ordres et 78 genres. Pour PINEL, il faut distinguer trois grands types d'affections : délire général, délire partiel et affaiblissement mental. ESQUIROL multiplie les divisions cliniques suivant la sémiologie et les nombreuses monomanies peuvent apparaître comme autant de descriptions individuelles de malades. HEINROTH synthétise les divers troubles en une classification systématique et symétrique à partir de 3 ordres que sont les défauts de liberté de l'âme, de l'esprit et de la volonté. En 1826, BAYLE, par sa description de ce qui sera plus tard appelé la paralysie générale, fait naître l'immense espoir d'une classification des maladies mentales reposant entièrement sur des critères d'étiologie organique; cette découverte exercera une véritable fascination sur des générations de nosographistes (et il n'est pas difficile d'en constater encore aujourd'hui les effets). BAILLARGER avec "la folie

à double forme", J.P. FALRET avec la "folie circulaire", GRIESINGER mettant en évidence la succession d'un état chronique d'affaiblissement intellectuel aux états aigus, soulignent le critère évolutif. MOREL mêle les critères symptomatiques et étiologiques puis distingue les formes curables ("folies") des formes incurables ("démences"), introduisant ainsi un critère pronostique. MAGNAN distingue les états "tenant de la pathologie et de la psychiatrie" et les "folies proprement dites". Avec son concept de "dégénérescence", il fait figurer la pathogénie dans les principes classificateurs. KRAEPELIN classe d'abord les malades en "curables", "incurables" et "à marche chronique", puis divise progressivement la pathologie mentale en entités, affections spécifiques parmi lesquelles figure, bien entendu, comme un modèle la P.G. Les critères étiologiques ("folie infectieuse", "folie tyroïdienne"...), pathogéniques ("folies d'épuisement", "névroses psychogènes"), évolutifs ("psychose maniaco-dépressive") et symptomatique ("hébéphrénie-catatonie") figurent implicitement dans sa classification de 1906. A l'opposé de la notion de "maladie-entité", Adolphe MEYER voit dans les troubles mentaux non des affections, mais des "types de réaction", sortes de réponses de l'organisme à diverses situations internes et externes. Le principe de classification n'est pas plus univoque dans les classifications "classiques" ultérieures, qu'elles soient allemandes, françaises, anglaises ou américaines. Nomenclatures, elles ont pu et peuvent servir de base à des travaux statistiques, mais la juxtaposition des principes classificateurs implicites laissent persister de sérieuses ambiguïtés.

Ainsi dans l'actuelle classification établie par l'INSERM (décembre 1967), quels critères symptomatiques pathogéniques doivent être préférés pour faire entrer un malade dans la catégorie des dépressions mélancoliques, névrotiques ou réactionnelles ?

En plus ou en marge de la symptomatologie proprement dite, le diagnostic va être influencé par les différents critères pathogéniques ou étiologiques qui régissent la nosologie implicite de chacun. La validité du diagnostic se trouve, de ce fait, com-

3 - Souvent conçues comme des entités, ou au mieux comme des synthèses des données cliniques, les affections psychiatriques ont des "dates de naissance" antérieures aux découvertes psychopharmacologiques modernes. Rien n'autorise à penser que l'efficacité des médicaments recoupe et confère a posteriori une validité aux découpages des nosologies.

Il est en revanche courant de dire que l'emploi des drogues a changé profondément l'évolution de certaines maladies, en a modifié certains aspects cliniques et a suggéré des formes de passage entre telle ou telle affection. D'autre part, certaines drogues ont créé de toutes pièces des symptomatologies propres ou simulant des affections classiques.

B) LE CHOIX DE LA THERAPEUTIQUE

Les difficultés rencontrées en ce domaine mettent en relief les ambiguïtés et les insuffisances de la méthode procédant par analogie avec la médecine interne dans l'établissement du diagnostic.

1 - En médecine interne, la thérapeutique s'adresse le plus souvent à l'étiologie, au mécanisme pathogénique; elle le fait parfois avec une telle certitude que l'on peut parler d'épreuve thérapeutique - c'est-à-dire de confirmation du diagnostic établi sur l'efficacité de la thérapeutique.

Lorsqu'en médecine interne, faute d'étiologie, la thérapeutique est symptomatique, elle s'adresse précisément à un symptôme - elle est par exemple antalgique, antipyrétique, anti-prurigineuse - sans préjuger de l'ensemble de la symptomatologie.

En psychiatrie, il n'existe pratiquement aucun critère étio-pathogénique permettant de guider le choix d'une chimiothérapie.

2 - Les classifications des drogues psychotropes, en particulier celle de Jean DELAY, ne recoupent pas les divisions noso-

logiques. Il n'est pas indifférent de constater que si, en médecine, il existe des classes de produits anti-infectieux, anti-parasitaires, anticancéreux..., il n'existe pas, en psychiatrie, de drogues antischizophréniques ni même antipsychotiques ou anti-névrotiques ou antidéméntielles...

Les drogues sont mieux définies par leurs effets, leurs effets symptomatiques, dans le domaine de l'humeur ou de la vigilance ou de l'excitation, etc.

Si d'ailleurs certaines classes de médicaments s'adressent plutôt aux états psychotiques et d'autres aux états névrotiques, il faut ajouter qu'un même produit peut être aujourd'hui considéré comme utile dans les deux cas : agissant, à fortes doses, comme neuroleptique dans le premier, à faible dose comme tranquillisant dans le second.

Il faut constater que le diagnostique psychiatrique conventionnel n'est pas d'une très grande utilité dans le choix d'une thérapeutique.

3 - La thérapeutique en psychiatrie est essentiellement symptomatique, c'est-à-dire qu'elle agit plus ou moins électivement ou de manière plus ou moins privilégiée sur tel ou tel symptôme d'une constellation.

On peut avancer l'exemple des dépressions et des thymo-analeptiques : il n'y a pas un antidépresseur de la mélancolie "endogène", un autre de la dépression névrotique ou de la dépression d'involution, mais il semble bien que certains produits s'adressent plutôt à la composante anxieuse ou à l'apragmatisme ou au ralentissement.

C) L'APPRECIATION DES RESULTATS THERAPEUTIQUES

1 - En médecine interne, l'appréciation est souvent objective en ce qu'elle repose sur des critères définis (biologiques, radiologiques, endoscopiques...). Ailleurs, elle est subjective,

mais alors habituellement analytique : une amélioration n'est estimée que sur le seul symptôme auquel s'adressait la thérapeutique : sédatrice de la douleur, normalisation de la température...

2 - En psychiatrie, l'appréciation des résultats d'une thérapeutique est habituellement subjective, globale, non analytique. Le malade est guéri ou stabilisé, très amélioré, un peu amélioré ou le résultat est nul. Si le malade est considéré comme guéri, ou stabilisé, on peut admettre que l'ensemble de la symptomatologie s'est normalisé mais, si l'amélioration est partielle, force est de recourir au découpage symptomatique. On utilise alors un mode d'appréciation qui n'a pas été fixé au départ.

II - PLAN DE L'EXPERIMENTATION THERAPEUTIQUE

A) L'HOMOGENEITE DES PATIENTS

L'homogénéité du groupe est nécessaire au traitement statistique des résultats obtenus avec une ou plusieurs thérapeutiques.

1 - Pour mettre en évidence des différences significatives entre les actions de deux drogues, il est nécessaire de disposer d'un nombre relativement élevé de cas; l'expérience a montré qu'il était pratiquement impossible de réunir dans un seul service, au cours d'une période de durée raisonnable, par exemple six mois, un nombre suffisant de malades pour pouvoir constituer des groupes homogènes.

Afin de parer à cette difficulté, on a le plus souvent recours à l'une des deux solutions suivantes :

a) Baisser les exigences en ce qui concerne l'homogénéité des cas. Au lieu de s'adresser à un groupe syndromique défini, on traitera ensemble, en les additionnant pour les calculs statistiques, des malades appartenant à des groupes syndromiques

distincts, seulement apparentés par leur situation commune dans une grande classe nosologique, par exemple : les déprimés ou les psychoses fonctionnelles. Si la drogue étudiée n'est active que dans un sous-groupe syndromique, la valeur thérapeutique de cette drogue se trouvera masquée, les sujets du sous-groupe considéré se trouvant dilués dans un groupe beaucoup plus vaste. Si par exemple, la Quinine avait été expérimentée dans le groupe générique des "fièvres", son efficacité bien réelle sur le paludisme eût été masquée.

b) Additionner les résultats provenant de plusieurs expérimentations. Les essais coopératifs soulèvent des difficultés méthodologiques considérables qui proviennent de l'impossibilité de s'assurer de l'homogénéité du comportement des expérimentateurs, tant dans la répartition des malades en catégories syndromiques (fonction diagnostique) que dans le jugement des modifications apportées par les drogues (estimation des résultats).

En ce qui concerne la fonction diagnostique, on retrouve l'obstacle constitué par les confusions nosologiques. (Des travaux de WARD cités par LORR ont pu mettre en évidence les causes de désaccord diagnostique entre plusieurs psychiatres successivement en présence d'un même patient : la variation dans le comportement du patient constitue une petite source d'erreur; la variation dans le comportement des psychiatres constitue une source non négligeable d'erreurs, les diverses techniques des psychiatres conduisant à la mise en évidence d'un matériel différent, mais la plus grande source d'erreur résidait dans les inadéquations de la nosologie).

Ces deux solutions empiriques apparaissent donc comme l'une et l'autre défavorables. Dans le premier cas, on additionne des quantités hétérogènes, dans le deuxième cas on additionne des quantités dont il est impossible de garantir l'homogénéité.

B) L'ESTIMATION DES RESULTATS

Elle ne peut être dans les conditions habituelles objective; elle est de même habituellement globale ou du moins il ne peut être question de comparer les malades symptôme à symptôme, puisque ce terrain d'analyse n'a pas été choisi au départ.

Des travaux récents ont par ailleurs montré combien était aléatoire l'estimation globale plus ou moins intuitive de l'efficacité comparée de deux drogues.

DEUXIEME PARTIE

UN SYSTEME UNIFORME DE CLASSIFICATION

La classification descriptive présente un double avantage :

- 1°) c'est le plan sur lequel il ne devrait pas exister de querelle doctrinale;
- 2°) l'expérience psychopharmacologique lui confère une importance essentielle.

La méthode descriptive appelle néanmoins un certain nombre de remarques et d'abord quelques précisions sur le sens de certains termes.

A) SYMPTOME, SYNDROME ET TYPE

1 - En médecine interne, le symptôme ne se définit pas comme une simple déviation par rapport à l'axe de normalité mais comme une modification subjective ou objective apparaissant au cours d'une maladie et dont la fonction - pour le médecin - est de renseigner sur la nature et la localisation de l'affection. Les phénomènes éprouvés par le malade et ceux constatés par le médecin ne sont symptômes que dans la mesure où ils renvoient à autre chose qu'à eux-mêmes - c'est-à-dire à la maladie - dont ils sont les manifestations.

Dans cette perspective, la notion de symptôme apparaîtrait en psychiatrie comme particulièrement équivoque : en quoi le symptôme peut-il renvoyer à des affections déterminées ? Quelle peut être la validité d'un tel système de référence alors que les "modèles" cliniques varient d'un observateur à l'autre, d'un pays à l'autre et que la notion même de maladie mentale est mise en cause par certains ?

Le contenu du symptôme est différent en médecine interne surtout en ce qu'il renseigne sur un ou plusieurs mécanismes pathogéniques possibles : un gros foie, une expectoration mousseuse, une abolition de réflexes. Il est bien certain qu'en psychiatrie, le symptôme ne peut avoir la même fonction, du moins dans la perspective d'un renvoi à des entités nosologiques, qu'elles constituent des synthèses cliniques ou des hypothèses pathogéniques.

La notion de symptôme utilisé dans les échelles de comportement a un contenu différent. On peut le définir comme "n'importe quel phénomène anormal dans le comportement, l'attitude, le contact ou les propos du malade". Anormal non en ce qu'il est le signe ou le témoignage d'une quelconque maladie, mais en ce qu'il a retenu l'attention de l'observateur.

2 - En médecine, le syndrome réalise un ensemble cohérent de symptômes dont la coexistence n'est nullement une coïncidence, mais bien la manifestation d'une affection déterminée. (Exemple : les éléments du syndrome polynévrite).

Dans la perspective où nous nous plaçons, nous entendons le syndrome au sens de type statistique : c'est-à-dire qu'il se définit à partir de la fréquence d'individus présentant certaines caractéristiques en commun, fréquence plus élevée que ne le voudrait le hasard.

3 - Défini, non en terme de qualité, mais comme un phénomène quelconque se produisant avec une intensité plus ou moins grande, le symptôme peut être quantifié chez n'importe quel indi-

vidu de zéro à maximum, ou de absent à très important. Cela constitue dès lors une dimension (analogue au poids ou à la taille) et implique une certaine indépendance par rapport aux autres dimensions.

L'implication capitale de cette conception "multidimensionnelle" est que les symptômes ne sont pas incompatibles entre eux. A un moment donné, n'importe qui peut présenter à des degrés divers à peu près tous les symptômes en même temps. N'importe qui peut être défini par l'ensemble de ses "notes symptomatiques"; la cotation des divers symptômes pour un individu s'appellera le profil.

4 - On voit comment peut être utilisée la notion de type défini comme classe ou groupe de personnes ayant des caractéristiques différenciées en commun qui les appartiennent de manière significativement distincte des autres groupes.

Dans l'espace de mesure défini par les variables (symptômes ou facteurs), chaque individu est représenté par un point, lieu de rencontre de ses coordonnées dans les différentes variables. Ayant ainsi situé un grand nombre d'individus, il s'agira de rechercher dans cet espace s'il existe des zones où la densité des individus est particulièrement forte, s'il existe des "essaims" ou des "grumeaux" et de déterminer les coordonnées du centre de gravité de ces condensations. Cette méthode empirique de classement, a priori très satisfaisante, soulève de très grandes difficultés sur le plan mathématique, mais ouvre certainement une voie exceptionnellement riche dans la recherche d'une systématisation objective de la nosologie psychiatrique. Sous l'angle thérapeutique, on peut penser, dans la mesure où les classes empiriquement établies sont homogènes quant aux symptômes présentés, que les malades qui les composent relèvent d'une même thérapeutique.

5 - En ce qui concerne la nosologie, la classification typologique empirique devrait permettre de confirmer ou d'infirmar la légitimité des conceptions nosologiques prévalentes que reflètent les stéréotypes diagnostiques.

B) LES ECHELLES D'APPRECIATION : DEFINITION - HISTORIQUE -
QUALITES REQUISES - CRITIQUES.

Les échelles d'appréciation sont des instruments destinés à permettre une appréciation objective de la symptomatologie de manière systématisée. Ce sont des listes préétablies d'items correspondant à des "dimensions symptomatiques" dont l'examineur note l'absence ou la présence, éventuellement de manière graduée, chez le malade examiné.

1 Les premiers inventaires du comportement des malades mentaux ont été utilisés au début du siècle. En 1915, KEMPF proposait la "Phipps psychiatric clinic behavior chart", en 1922, PLANT, et en 1933, MOORE à leur tour proposaient des échelles d'évaluation. Mais c'est en fait depuis la seconde guerre mondiale que les études se sont multipliées en ce domaine. Si le principe commun est l'évaluation quantitative des troubles présentés par les malades mentaux, certaines échelles s'adressent à une partie seulement de la symptomatologie (dépression ou anxiété en particulier), d'autres à l'ensemble du comportement; parmi ces derniers, certains n'étudient que les manifestations extérieures et sont plus particulièrement destinées à être utilisées pour le personnel infirmier. Les échelles basées sur la symptomatologie psychiatrique sont beaucoup plus satisfaisantes pour un usage scientifique; elles ne peuvent bien entendu être remplies que par des médecins spécialistes. Certaines sont mixtes, basées à la fois sur le comportement en salle et sur les données de l'examen psychiatrique, telle la Psychiatric Rating Scale de MALAMUD, la M.R.S.P.P. de LORR, d'autres y intègrent l'histoire du malade telles l'Elgin Prognostic Scale de WITTMAN, le Phipps Clinic Chart modifié par PETERS.

Le dernier groupe est représenté par des échelles qui ne sont basées que sur les seules données de l'examen psychiatrique. Elles sont limitées à l'appréciation des seules manifestations psychotiques. Trois de ces échelles sont particulièrement intéressantes dans le cadre du diagnostic psychiatrique, ce sont :

a) La Psychiatric Rating Scale de J.R. WITTENBORN, constituée par 52 items représentant des aspects du comportement présentés selon l'importance de leur caractère pathologique et offrant une possibilité de cotation des symptômes de manière graduée (à 4 niveaux dans la plupart des items).

b) l'Echelle Psychiatrique Multidimensionnelle, pour malades hospitalisés (I.M.P.S.) de M. LOOR, D.M. Mc NAIR, C.J. KLETT et J.J. LASKY. Elle est composée de 75 items dont 58 sont gradués en fonction de l'intensité (9 degrés : de pas du tout à extrêmement) ou de la fréquence des symptômes (5 degrés : de jamais à très souvent) et 17 sont appréciés uniquement en fonction de leur présence ou de leur absence. Dans cette échelle, seules doivent être prises en considération les manifestations constatées pendant l'entretien.

c) la Brief Psychiatric Rating Scale de J.E. OVERALL et D.R. GORHAM. Elle ne comporte que 16 items gradués en 7 degrés suivant l'intensité. Il s'agit d'une version simplifiée des deux autres échelles, principalement de l'I.M.P.S. Tous les "symptômes" sont clairement définis sur la feuille destinée à la cotation de manière à éviter le risque d'interprétation personnelle concernant la signification exacte de l'item.

Une adaptation française de l'échelle a été réalisée par P. PICHOT. Elle comporte dans sa nouvelle version 18 items et c'est cette version dont nous donnons la reproduction (1).

ECHELLE ABREGEE D'APPRECIATION PSYCHIATRIQUE
(Brief Psychiatric Rating Scale) - B.P.R.S.
P. PICHOT, J.E. OVERALL et D.R. GORHAM

Nom Prénom Sexe Age...
Date Service Examineur
N° de dossier... Diagnostique clinique

Pour chaque symptôme, indiquer le degré qui correspond le mieux à l'état actuel du malade en plaçant une croix dans la case correspondante.

1. Préoccupations somatiques. Intensité des préoccupations actuelles sur la santé physique.- Estimer combien la santé physique préoccupe le patient, quel que soit le bien-fondé des plaintes.
2. Anxiété. Inquiétude, crainte ou préoccupations exagérées concernant le présent ou l'avenir.- Ne considérer que ce que le malade rapporte lui-même de ses expériences subjectives.- Ne pas déduire l'anxiété de signes physiques ou de système de défenses névrotiques.
3. Petrahit affectif. Manque de contact avec l'interlocuteur, inadaptation à la situation d'entretien.- A quel degré le patient donne-t-il l'impression de ne pouvoir établir un contact affectif au cours de l'entretien ?
4. Désorganisation conceptuelle. Degré de confusion, d'incohérence, de désorganisation des processus idéiques.- Estimer les troubles au niveau de la production verbale.- Ne pas se baser sur l'impression que le malade peut avoir du niveau de son fonctionnement mental.

5. Sentiments de culpabilité. Préoccupations exagérées ou remords à propos d'une conduite passée.- Faire l'estimation d'après les expériences subjectives de culpabilité, celles que le malade décrit et dans un contexte affectif approprié.- Ne pas déduire l'existence de sentiments de culpabilité d'une symptomatologie dépressive, anxieuse ou de défenses névrotiques.
6. Tension. Manifestations physiques et motrices de la tension, "nervosité", et fièvre.
- Faire l'estimation seulement d'après les signes somatiques et le comportement moteur.- Ne pas se baser sur les sentiments de tension que le malade dit ressentir.
7. Maniérisme et attitude. Comportement moteur inhabituel, du type de ceux qui font remarquer un malade mental dans un groupe de gens normaux. -Estimer seulement la bizarrerie des mouvements.- Ne pas tenir compte ici d'une simple hyperactivité motrice.
8. Mégalomanie. Surestimation de soi-même, conviction d'être extraordinairement doué et puissant.- Faire l'estimation seulement d'après ce que le malade déclare, soit de son propre statut, soit de sa position par rapport aux autres.- Ne pas la déduire de son comportement au cours de l'entretien.
9. Tendances dépressives. Découragement, tristesse.- Estimer seulement l'importance du découragement.- Ne pas le déduire d'un ralentissement global ou de plaintes hypochondriaques.

10. Hostilité. Animosité, mépris, agressivité, dédain pour les autres en dehors de la situation d'examen.- Faire l'estimation seulement d'après ce que dit le malade de ses sentiments et de son comportement envers les autres.- Ne pas déduire l'hostilité des défenses névrotiques, de l'anxiété ou de plaintes somatiques.- (L'attitude envers l'interlocuteur sera notée sous la rubrique "non coopération").
11. Méfiance. Croyance (délirante ou autre) que des gens ont, ou ont eu dans le passé, des intentions, ou mauvaises, ou de rejet envers le malade.- Ne faire porter l'estimation que sur les soupçons que le malade, d'après ses dires, entretient actuellement, que ces soupçons concernent des circonstances présentes ou passées.
12. Comportement hallucinatoire. Perceptions sans objet.- Ne faire porter l'estimation que sur les expériences survenues au cours de la semaine écoulée, signalées comme telles par le malade, et décrites comme étant nettement différentes de la pensée et de l'imagination normales.
13. Ralentissement moteur. Baisse de la sthénie apparaissant dans la lenteur du mouvement et du débit du discours, dans une réduction du tonus, dans la rareté du geste.- Faire l'estimation seulement d'après l'observation du comportement du malade.- Ne pas tenir compte de l'idée que le sujet a de sa propre sthénie.

14. Non-coopération. Signes manifestes de résistance, d'inimitié, de ressentiment et de manque d'empressement à coopérer avec l'interlocuteur.- Faire l'estimation seulement d'après l'attitude et les réponses du malade par rapport à l'interlocuteur et pendant l'entretien.- Ne pas tenir compte du mécontentement ou du refus de coopérer se manifestant en dehors de l'entretien.
15. Pensées inhabituelles. Idées insolites singulières, étranges ou bizarres.- Estimer l'étrangeté.- Ne pas tenir compte de la désorganisation du cours de la pensée.
16. Emoussement affectif. Réduction du tonus émotionnel, impression d'un manque de sensibilité ou de participation affective.
17. Excitation. Elévation de la tonalité émotionnelle, agitation, réactions plus vives.
- Tenir compte d'une précipitation excessive dans le débit des paroles et de l'élévation du ton.
18. Désorientation. Confusion entre personnes, lieux et successions d'événements.- Tenir compte des impressions d'irréalité, de peur diffuse, et des difficultés de compréhension d'une situation banale.

3 - Le choix des variables

Les dimensions, ou variables correspondant à chaque item, sont retenues sur deux critères :

a) La dimension doit être reconnue de la même façon par deux observateurs indépendants; sa définition doit être suffisamment claire et précise, ce qui est possible dans la mesure où les formulations restent sur le plan de la description objective sans appel implicite à un système théorique sous-jacent. Par le biais de cette "réduction" (dont certains contesteront la validité, mais dont on ne saurait nier la valeur pratique), il est possible de construire un "modèle" statistiquement utilisable. La rigueur dans la définition garantit le haut degré de la "fidélité interjuges", sans laquelle l'échelle ne peut prétendre à une quelconque valeur. Cette fidélité a été établie sur de nombreux patients par l'examen comparé de plusieurs psychiatres. Elle apparaît comme très satisfaisante pour la B.P.R.S., surtout si l'on tient compte de la nature du matériel estimé qui est un matériel spécifiquement clinique.

b) Les dimensions retenues doivent être discriminatives, c'est-à-dire que chacune d'entre elles doit apporter un maximum d'information non recoupée par l'une des autres dimensions. Le nombre des symptômes décrits dans le domaine des psychoses fonctionnelles est considérable et il ne peut être question de les cocher tous chez tous les malades. Il faut donc opérer un choix qui ne soit pas un échantillonnage au hasard. Certains symptômes tendent avec une grande fréquence à se produire ensemble et peuvent être réunis dans une seule "dimension symptomatique" ou variable faisant l'objet d'un item.

Dans ce domaine, l'analyse factorielle apporte une importante contribution en condensant l'information à partir d'un grand nombre de symptômes élémentaires. Cette méthode permet l'isolement de dimensions à partir d'une matrice de corrélations entre variables psychologiques, dimensions qui sous-tendent les covariations des variables. Les "dimensions" de la B.P.R.S. ont

été sélectionnées à partir des résultats d'analyses factorielles réalisées avec des items plus nombreux, principalement de la M.R.S.P.P. et de l'I.M.P.S. de LORR.

c) A partir des "dimensions symptomatiques" (ou symptômes au sens large) de l'échelle d'appréciation, il est possible - et précieux - dans la mesure où ces dimensions sont obliques entre elles, c'est-à-dire intercorrélées, de continuer l'analyse factorielle en isolant des facteurs de deuxième ou même de troisième ordre (travaux de LORR).

En revanche, il est plus délicat d'obtenir des dimensions symptomatiques discriminatives à partir de "symptômes élémentaires" et les instruments actuels doivent être considérés comme des tentatives imparfaites et provisoires. Le résultat doit réaliser un compromis viable entre la longueur et la sensibilité. Il s'agit de concentrer les données sans abandon excessif d'information. De ce point de vue, la B.P.R.S. apparaît comme un instrument maniable, facilement accepté et dont la valeur discriminative est satisfaisante.

4 - L'inconvénient actuel de l'échelle d'appréciation (que des travaux en cours tentent de corriger) est de ne pas tenir compte des données de l'histoire du malade et de ne considérer qu'une coupe dans la symptomatologie à un moment donné.

Deux ordres d'information très utiles en psychiatrie sont méconnus :

1°) les données épidémiologiques et socio-culturelles qui permettent de mieux "cerner" l'observation en reclassant le malade dans un groupe de référence avec des cas comparables (ce que réalise implicitement la démarche clinique courante),

2°) l'anamnèse, l'histoire de la maladie.

Ces critiques s'adressent non à la méthode mais à l'instrument et les lacunes peuvent être comblées. D'autre part, ces lacunes sont surtout sensibles dans l'établissement du diag-

nostic. La recherche des causes de discordance entre diagnostic clinique et diagnostic automatique ont mis ces faits en évidence. Certains diagnostics comportant dans leur définition même un paramètre évolutif : bouffée délirante, psychose hallucinatoire chronique, peuvent difficilement être portés (comme d'ailleurs c'est le cas cliniquement) sur la seule symptomatologie actuelle. En ce qui concerne en particulier le partage entre bouffée délirante et schizophrénie paranoïde, les critères d'évolution font gravement défaut et rendent compte d'erreurs dans les deux sens. D'autre part, la symptomatologie n'a pas toujours la même signification, ne renvoie pas aux mêmes catégories diagnostiques selon qu'elle survient sur tel ou tel "terrain" socio-ethno-culturel.

On peut néanmoins voir comment ces deux ordres de carence de l'instrument sont moins sensibles dans le cadre d'une étude thérapeutique. D'une part le diagnostic a surtout valeur de point de repère et de classement, mais l'efficacité est symptomatiquement appréciée. C'est le profil symptomatique actuel qui constitue la cible de la thérapeutique. D'autre part, l'efficacité thérapeutique éventuelle est estimée pour chaque patient à l'intérieur même de sa symptomatologie étudiant d'éventuelles variations, non par rapport à un barème univoque mais par comparaison avec la symptomatologie préthérapeutique.

C) EMPLOI DE L'ECHELLE D'APPRECIATION B.P.R.S.

1 - La méthode, reposant sur une démarche essentiellement clinique, ne comporte aucun préalable particulier. C'est au terme d'un examen psychiatrique habituel que l'observateur doit remplir l'échelle. Il ne faut donc pas avoir sous les yeux la B.P.R.S. lors de l'entretien; il ne s'agit nullement, comme dans les tests, de cocher au fur et à mesure les informations recueillies. Il n'est pas non plus souhaitable d'avoir présent à l'esprit la liste des items composant la B.P.R.S., ce qui risquerait d'induire un examen "atomistique". L'expérience prouve que des psychiatres émanant d'"écoles" différentes, en présence du même

malade, à l'issue d'un examen habituel, sont tous à même de remplir tous les items. Autrement dit, tout examen psychiatrique, même relativement rapide, pratiqué par un spécialiste, recueille une somme d'informations nécessaire et suffisante au remplissage de la B.P.R.S.

2 - La B.P.R.S. ne doit être cotée qu'à partir des données de l'examen psychiatrique. Elle ne doit tenir compte d'aucun autre renseignement fourni par le dossier, l'entourage familial ou hospitalier du malade.

3 - Elle doit être cotée item par item, chaque question étant prise indépendamment des autres, sans souci de contradiction interne et sans référence à quelque critère nosologique. En ce sens, l'échelle permet la plus grande liberté dans l'appréciation clinique sans aucune autre préoccupation qu'un recueil non dirigé de l'information.

4 - Les réponses sont faites par rapport à un individu normal théorique d'âge, de sexe, de situation socio-culturelle comparable dont la note à tous les items serait 1.

5 - Si le comportement du sujet varie au cours de l'entretien, il ne faut tenir compte que de ce qui est apparu le plus typique.

6 - On se méfiera toujours d'une induction possible des symptômes à partir du comportement du malade. Par exemple, on ne notera d'hallucinations que si elles apparaissent au cours de l'entretien, que si le malade fait état lui-même de phénomènes psychosensoriels survenus au cours de la semaine écoulée; on les tiendra pour absents si on ne les met pas en évidence alors même que le contexte peut les faire soupçonner. Même remarque pour l'item "anxiété". On ne considèrera "que ce que le malade rapporte lui-même de ses expériences subjectives", sans déduire l'anxiété de signes physiques (se rapporter à l'item tension) ni de sys-

Dans le même esprit d'induction possible, on se méfiera d'une induction de symptômes à partir d'un diagnostic supposé. Pour certains, le syndrome maniaque masque une anxiété profonde ou même transfigure des idées dépressives. Il ne faudra pas inférer de telles hypothèses générales pour cocher de façon élevée les items "anxiété" ou "tendances dépressives".

7 - On tiendra le plus grand compte des réactions du malade à l'égard de l'observateur et l'on constatera que plusieurs items ont trait précisément aux aspects du contact et des modalités de la relation à l'intérieur de l'entretien.

8 - On n'hésitera pas à coter des niveaux extrêmes de l'échelle. La scalarisation des symptômes contribuant largement à la valeur discriminative, il faudra accorder (comme cela se fait habituellement en clinique) tout son poids à un symptôme fortement présent ou au contraire ne pas hésiter à souligner l'absence de tel symptôme par une cotation très basse.

9 - L'évaluation sera toujours rapide, sans réflexion prolongée. Si un doute apparaît, on passe à l'item suivant pour revenir ensuite à l'item litigieux.

10 - Il est capital de noter tous les items même s'ils paraissent hors de propos (on note alors au plus bas degré). Le profil est le résultat d'une référence à toutes les dimensions. Les dimensions cotées 1 peuvent avoir, de ce fait, une haute valeur discriminative. Une B.P.R.S. omettant un seul item n'est pas utilisable.

11 - Remplie à intervalle régulier, l'échelle doit être l'objet d'une cotation strictement indépendante de la précédente.

12 - Il est nécessaire que le même observateur remplisse toutes les B.P.R.S. d'un même malade, mais en revanche, il n'est

nullement requis que l'observateur soit le médecin traitant.

- (Ce point particulier sera revu au chapitre "protocole expérimental) -

TROISIEME PARTIE

TRAITEMENT MATHEMATIQUE DES INFORMATIONS

Dans un premier temps, les sujets seront classés en groupes diagnostics sur les données de la lre B.P.R.S. selon la procédure de diagnostic automatique décrite dans l'article fondamental de P. PICHOT (P.M.).

Dans un deuxième temps, il s'agira d'apprécier les modifications symptomatiques en fonction de la drogue utilisée; l'effet drogue étant l'un des paramètres ou facteur agissant dans l'expérience. Pour ce faire, on aura recours à l'analyse multi-variée de la variance.

Nous tenterons d'exposer succinctement ces méthodes.

I - LE DIAGNOSTIC AUTOMATIQUE

Nous rappellerons simplement son principe, décrit par P. PICHOT : ~~Etant~~ donné plusieurs types, chacun d'eux étant défini par son profil (chacun représentant une "catégorie diagnostique"), étant donné d'autre part le profil individuel d'un malade, à quel type ce dernier ressemble-t-il le plus, c'est-à-dire quel est le diagnostic syndromique le plus vraisemblable ?

Le profil peut être décomposé en trois éléments, son altitude (c'est-à-dire la moyenne arithmétique des valeurs des variables), sa dispersion (c'est-à-dire la racine carrée de la somme des carrés des déviations des différentes valeurs par rapport à leur propre moyenne) et sa forme (c'est-à-dire le profil tel qu'il se présente après élimination du rôle de l'altitude et de la dispersion.

Le calcul du diagnostic arithmétique peut se faire suivant différentes techniques.

On peut apprécier la ressemblance entre profils. Dans ce cas, le profil symptomatique d'un malade est comparé à tous les profils de référence, celui auquel il ressemble le plus étant choisi comme diagnostic (l'équiprobabilité des diagnostics étant postulée).

La méthode du D2 ou méthode de la distance généralisée, est une des plus connues, proposée par CRONBACH et GLESER (1953); elle est basée sur le théorème de Pythagore généralisé (le carré de la distance entre 2 points est la somme des carrés des différences des coordonnées de ces deux points) et revient à déterminer le point de projection du profil où se localise le profil individuel dans l'espace défini par les dimensions constitutantes du profil.

La méthode du produit vectoriel normalisé consiste à transformer les mesures constitutantes du profil en les divisant par une constante de telle manière que la somme des carrés des éléments du profil transformé soit égale à 1. Dans cette méthode, deux profils seront considérés comme identiques si les mesures de l'un sont proportionnelles aux mesures de l'autre.

Une autre méthode consiste à calculer comme indice de similarité le coefficient de corrélation entre profils.

D'autres méthodes enfin reposent sur une appréciation de probabilités. Connaissant les symptômes d'un malade, il s'agit de déterminer quelle est l'affection que ce malade présente avec le plus de vraisemblance. Le problème, qui fait appel aux probabi-

lités des causes, peut être résolu par le théorème de Bayes : étant donné un événement E (en l'occurrence le malade) qui est déclenché de façon certaine par l'une (et celle-là seule) de n causes $A_1, A_2, A_3 \dots A_n$, (en l'occurrence les groupes diagnostics), quelle est la probabilité pour que E soit déclenché par la cause A_i ?

Si $P(A_i)$: probabilité a priori de la cause A_i

$P(A_i/E)$: probabilité de A_i lorsque E s'est produit, ou probabilité a posteriori

$P(E/A_i)$: probabilité de l'événement E conditionnellement à la cause A_i ;

ces trois probabilités sont liées par la relation de Bayes :

$$P(A_i/E) = P(A_i) \times (P(E/A_i))$$

Cette méthode implique que soit déterminée l'équiprobabilité d'appartenance à l'une des catégories diagnostique, ce qui, dans le cas de notre étude, est assuré par les conditions expérimentales (même nombre de malades dans chaque catégorie).

II - EXPOSE SCHEMATIQUE DU PROGRAMME ANALYSE MULTIVARIE DE LA VARIANCE

Une analyse de variance est dite monovariée si les mesures effectuées sur chaque sujet expérimental ne porte que sur une seule variable. Elle est multivariée si on effectue des mesures sur plusieurs variables.

1 - On peut rappeler ce qu'est une analyse monovariée et imaginer comment se poserait le problème si les mesures ne portaient que sur une seule variable - c'est-à-dire s'il n'y avait qu'un item dans la B.P.R.S. (au lieu de 18) ou encore si l'on

utilisait la note totale. Supposons que l'on étudie simultanément deux facteurs A et B (représentant par exemple l'effet drogue et l'effet catégorie) agissant sur une seule variable. Pour fixer les idées et pour simplifier, disons que le facteur A peut prendre quatre niveaux A_1, A_2, A_3, A_4 et que B peut en prendre trois B_1, B_2, B_3 . On procède donc à 12 expérimentations suivant le tableau suivant :

	A_1	A_2	A_3	A_4
B_1	X_{11}	X_{12}	X_{13}	X_{14}
B_2	X_{21}	X_{22}	X_{23}	X_{24}
B_3	X_{31}	X_{32}	X_{33}	X_{34}

C'est là un plan factoriel.

On peut se poser trois questions :

- 1) Existe-t-il une différence entre les quatre niveaux du facteur A; autrement dit, le facteur A possède-t-il un effet ?
- 2) Existe-t-il une différence entre les trois niveaux du facteur B ?
- 3) Existe-t-il une interaction du facteur A et du facteur B; autrement dit, l'effet du facteur A à un niveau donné est-il modifié par la présence du facteur B ?

Cette notion d'interaction est capitale : on peut en donner un exemple schématique et démonstratif emprunté à l'agronomie, puisque ce sont des ingénieurs agronomes qui ont, les premiers, utilisé ces méthodes.

On veut étudier l'effet de deux types d'engrais (A et B) sur la croissance de deux types de trèfles (1 et 2). La croissance du ~~trèfle~~ est appréciée par le poids de la récolte en unité quelconque, disons le kilo.

Deux trèfles et deux engrais, nous aurons donc un tableau à 4 cases :

	TREFLE 1	TREFLE 2
ENGRAIS A	I	II
ENGRAIS B	III	IV

Après avoir semé 4 parcelles :

- I trèfle 1, utilisant l'engrais A
- II trèfle 2, utilisant l'engrais A
- III trèfle 1, utilisant l'engrais B
- IV trèfle 2, utilisant l'engrais B

et récolté, supposons que nous obtenons (en kgs de poids) les chiffres suivants :

	TREFLE 1	TREFLE 2	
ENGRAIS A	81	9	= 90
ENGRAIS B	9	1	= 10
	= 90	= 10	

On peut seulement dire que l'engrais A, quel que soit le type de trèfle, est meilleur que l'engrais B.

En revanche, si les chiffres sont les suivants :

	TREFLE 1	TREFLE 2
ENGRAIS A	89	1
ENGRAIS B	1	9

Dans ce cas, l'engrais A apparaît meilleur avec le trèfle 1 et l'engrais B meilleur avec le trèfle 2.

Il y a donc interaction.

Revenons à notre premier exemple (une seule variable, deux facteurs A et B) en supposant qu'il n'y a que 3 niveaux possibles pour le facteur A et 3 pour le facteur B et supposons les chiffres suivants de la variable :

	A ₁	A ₂	A ₃
B ₁	534	499	482
B ₂	505	534	451
B ₃	567	541	492

Il semblerait à première vue que le niveau A₁ conduise à des chiffres plus forts et le niveau A₃ à des chiffres plus faibles. De même, le niveau B₃ donne des valeurs élevées et B₁ des valeurs faibles. Mais ces conclusions peuvent très bien provenir d'une variabilité intrinsèque due par exemple aux erreurs de mesure. En tout cas, c'est la question que l'on se pose : la variabilité observée est-elle due à des causes aléatoires ou est-elle due aux effets des facteurs A et B ?

On voit donc que l'on choisit deux hypothèses, ou plutôt on choisit l'une d'entre elle, et on examine si les chiffres sont en accord avec cette hypothèse.

Dans tous les problèmes d'analyse de variance, l'hypothèse retenue est toujours celle qui postule que la variabilité observée est due à des causes aléatoires (c'est pourquoi cette hypothèse est appelée hypothèse de nullité ou null hypothesis).

Si les résultats de mesures ne permettent pas de conserver cette hypothèse, cela ne voudra pas dire pour autant que ce sont les facteurs A et B qui provoquent la variabilité observée. C'est là qu'apparaît la nécessité de planifier les expériences pour pouvoir tirer des conclusions valables lorsque l'hypothèse de nullité est rejetée.

On peut dès lors opérer de la manière suivante (variabilité - variance).

Choisissons donc l'hypothèse de nullité. Dans ce cas, nous avons les calculs suivants :

1) La variabilité totale S_t

C'est la somme des carrés des mesures diminuée du carré moyen de la somme totale de toutes les mesures.

On opère comme suit :

a) on calcule la somme des carrés des mesures;

b) on calcule la somme simple totale;

c) on élève cette somme au carré;

d) on divise le résultat par le nombre de mesures;

on retranche le résultat de d) du résultat de a) et on obtient :

$$S_t = 10072$$

2) La variabilité des lignes

On calcule :

e) les sommes de chaque colonne;

f) la somme des carrés des éléments obtenus en e);

g) on divise le résultat de f) par le nombre de

colonnes;

h) on retranche le résultat de d) du résultat de

g) et on obtient :

$$S_A = 6221$$

3) La variabilité des colonnes

On fait les mêmes calculs que pour 2) mais en remplaçant colonnes par lignes.

On obtient :

$$S_B = 2217$$

4) Variabilité autre que celles des lignes et des colonnes, c'est-à-dire variabilité restante (puisque'il n'y a pas d'autre source de variabilité.

On calcule S_R par relation :

$$S_R = S_T - S_A - S_B = 1634$$

5) Variance

Le calcul des probabilités ne connaît pas les variabilités mais les variances, qui sont en quelque sorte les variabilités moyennes. Le coefficient qui est placé au dénominateur lorsqu'on calcule les variances à partir des variabilités est appelé le nombre de degrés de liberté de cette variabilité.

$$\text{variance} = \frac{\text{variabilité}}{\text{nombre de degrés de liberté}}$$

Dans ce cas précis (plan factoriel), les nombres de degrés de liberté sont simples à déterminer.

pour S_T c'est le nombre total de mesures moins 1 : $9-1 = 8$

pour S_A c'est le nombre de colonnes moins 1 : $3-1 = 2$

pour S_B c'est le nombre de lignes moins 1 : $3-1 = 2$

pour S_R c'est le produit du nombre de degrés de liberté de S_A et S_B , donc c'est : $2 \times 2 = 4$

Les variances seront donc :

variance des lignes : $V_A = 3110$

variance des colonnes : $V_B = 1109$

variance résiduelle : $V_R = 408$

On parle à dessein de lignes et de colonnes puisque dans l'hypothèse de nullité, on suppose qu'il n'y a pas d'action des facteurs.

Le calcul des probabilités appliqué à la statistique permet de dire, l'hypothèse de nullité étant admise, que les trois quantités V_A , V_B , V_R ne diffèrent que par les aléas de

l'échantillonnage. Autrement dit, ces trois quantités sont statistiquement égales, ou encore les rapports V_A/V_R ne s'écartent significativement de 1.

On calcule alors :

$$V_A/V_R = 7,6$$

$$V_B/V_R = 2,7$$

En consultant des tables convenables, on peut affirmer que V_A/V_R est trop grand pour être assimilé à 1, donc V_A est différent de V_R , par contre V_B/V_R n'est pas trop grand donc V_B peut être considéré comme égal à V_R (statistiquement).

On voit donc que l'hypothèse de nullité doit être rejetée pour les lignes et non pas pour les colonnes. La variabilité totale observée ne peut donc être expliquée par la seule cause aléatoire. L'expérimentateur est alors tout à fait libre d'attribuer la variabilité supplémentaire à l'effet du facteur A. Mais, rien ne lui permet de retenir cette hypothèse parce que les mesures effectuées sont insuffisantes pour la tester de la même manière que l'hypothèse de nullité. Toutefois, le bon sens ou l'expérience, permet de conclure à un effet du facteur A. Cette dernière hypothèse mérite une étude spéciale plus approfondie.

Revenant aux trois questions posées au début, on peut fournir deux réponses :

- 1) il y a un effet du facteur A,
- 2) il n'y a pas d'effet du facteur B.

Test de l'interaction

On ne peut pas répondre à la troisième question car il n'est pas possible de calculer une variabilité due à l'interaction ligne-colonne. Pour cela, il faudrait que dans chaque case il y ait non pas une seule mais plusieurs mesures. Disposant de plusieurs mesures de la variable unique, on pourrait calculer la variabilité due à toutes les causes extérieures puisque, pour une case donnée, le facteur ligne et le facteur colonne sont fixés. Il serait dès lors possible de mettre en évidence une interaction éventuelle.

Mais passons maintenant à :

2 - L'analyse multivariée de la variance

Les mesures portent en effet, non sur une seule variable, mais sur 18 variables (18 items de la B.P.R.S.). L'étude porte par exemple sur 2 drogues A et B. Le plan expérimental est un plan factoriel à 3 facteurs (temps- drogues - catégories nosologiques).

Pour comparer les B.P.R.S. aux trois temps de l'expérience (B.P.R.S. avant traitement - B.P.R.S. du 21e jour, B.P.R.S. du 42e jour), on pourrait imaginer qu'il s'agit simplement de comparer une à une les 3 B.P.R.S. et, après soustraction, de mettre en évidence les différences obtenues, imputables à la drogue. En fait, cette méthode est grossière et incorrecte. On retient les 18 notes des 3 B.P.R.S. successives mais l'usage que l'on fait de ces 3 séries de notes n'est pas identique : pour chacune des mesures des B.P.R.S. 2 et B.P.R.S. 3, on associe les 18 mesures de la B.P.R.S. 1.

On peut écrire : $BPRS_2(BPRS_1)$ et $BPRS_3(BPRS_1)$.

On a dès lors un tableau de 36 cases (voir tableau intitulé : "répartition des sujets") :

Dans chaque case on recrute un certain nombre de sujets (on suppose que ce nombre est le même d'une case à l'autre) et sur chaque sujet, on effectue 18 mesures. Pour chaque mesure on associe la mesure correspondante "avant expérience". A chaque sujet on associe donc les 18 mesures prises dans les conditions expérimentales correspondant à la case où se trouve le sujet, plus 18 mesures correspondant pour ce même sujet à des conditions ante. Il y a donc au total 36 mesures par sujet. Appelons N ce nombre.

Les 18 premières mesures $X_1, X_2, \dots, S_{18}$ sont les variables en ce sens qu'elles dépendent :

1) des conditions expérimentales,

2) des 18 mesures restantes qui sont appelées les covariables; elles seront notées $Z_1, Z_2, \dots, Z_{18}$.

Ces 18 mesures restantes représentent les 18 notes de la B.P.R.S. 1 ou B.P.R.S. de référence.

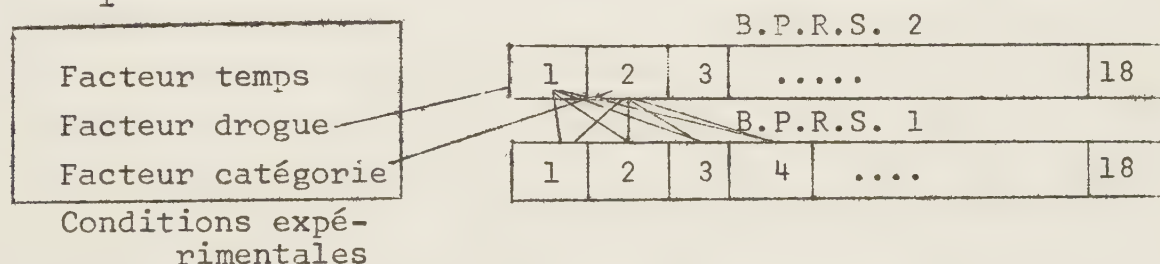
Cette méthode s'appelle la covariance que l'on pourrait ainsi définir : attitude tenant compte de conditions expérimentales destinées à servir uniquement de facteurs de référence (en l'occurrence la B.P.R.S. 1).

On peut voir que :

Si les B.P.R.S. 2 sont égales aux B.P.R.S. 1, les facteurs sont nuls (si rien n'a changé, l'effet des facteurs est égal à 0). Si on ne retenait que les B.P.R.S. 2, on dégagerait certes des valeurs des facteurs (par la comparaison entre elles des diverses B.P.R.S. 2), mais ces "facteurs" apparaîtraient comme les reflets masqués de l'inexistante B.P.R.S. 1.

Ainsi, la variable n° 1 X_1 dépend des conditions expérimentales, c'est-à-dire des facteurs expérimentaux que sont le temps, les drogues et les catégories (sans oublier les interactions possibles) et aussi des covariables $Z_1, Z_2, \dots, Z_{18}$.

On peut ainsi représenter cette dépendance de la variable X_1 :



Voyons maintenant comment peut s'écrire

A) LE MODÈLE D'ACTION DES FACTEURS ET DES COVARIABLES

On estime qu'il est assez réaliste d'exprimer la dépendance (telle qu'on l'a schématisée par un tableau) en écrivant que la valeur de X_1 est constituée :

- 1) par une valeur moyenne de base M_1
- 2) une contribution due à l'effet du temps : a
- 3) une contribution due à l'effet de la drogue : b
- 4) une contribution due à l'effet de la catégorie : c
- 5) une contribution due à l'interaction drogue-catégorie : d
- 6) une part de la valeur de Z_1 : $p_1 Z_1$
- 7) une part de la valeur de Z_2 : $p_2 Z_2$
-
- 23) une part de la valeur de $p_{18} Z_{18}$

Ainsi :

$$X_1 = M_1 + a + b + c + d + p_1 Z_1 + \dots + p_{18} Z_{18}$$

Les coefficients a, b, c, d , sont appelés les paramètres du modèle. Ils intéressent les facteurs expérimentaux. Ils sont à déterminer à partir des résultats. Ces déterminations sont importantes car ce sont elles qui permettent de tirer des conclusions sur l'action des facteurs. Si, par exemple, on trouve que b est nul ou très faible, on dira que l'effet drogue est inexistant.

Les coefficients $p_1, p_2, \dots, p_{18}$ sont appelés coefficients de régression. Ils sont également à déterminer par les résultats expérimentaux. Ces coefficients renseignent sur le degré de liaison entre les variables et les covariables. S'ils sont très faibles, il est évident que l'information apportée par les mesures faites sur les covariables est faible et qu'il n'est pas utile de faire ces mesures. (La B.P.R.S. 1 apparaît dans ce cas comme pratiquement indépendante de la B.P.R.S. 2).

Il est important de noter que le modèle suppose que la liaison entre variables et covariables est indépendante des facteurs expérimentaux. C'est là une hypothèse qu'il sera utile d'examiner.

En résumé, la démarche à suivre une fois le modèle d'action posé, est de :

1) connaissant $X_1, X_2, \dots, X_{18}$ et $Z_1, Z_2, \dots, Z_{18}$, faire l'estimation :

a) des paramètres a, b, c, d ,

d) des coefficients de régression $p_1, \dots, p_{18}$;

2) effectuer des tests sur les valeurs des paramètres et des coefficients de régression.

B) ANALYSE DETAILLE DU MODELE

Le modèle d'action des facteurs et des covariables introduit notamment les paramètres a, b, c, d . Cette notation est encore trop globale. Il faut diversifier suivant les valeurs des facteurs eux-mêmes.

1) Facteur temps : ce facteur prend 2 modalités (B.P.R.S. 2 et B.P.R.S. 3).

Soit a_1 la contribution de ce facteur lorsqu'il se trouve sur sa modalité n° 1;

Soit a_2 la contribution de ce même facteur lorsqu'il se trouve sur sa modalité n° 2.

Un effet de ce facteur se traduira de façon pratique non pas par le fait que $a_1 = 0$ et $a_2 = 0$, mais plutôt par le fait que $a_1 \neq a_2$ (c'est-à-dire $a_1 - a_2 \neq 0$). Ainsi, si a_1 est plus grand que a_2 , la contribution du facteur temps en fin d'expérience sera moins forte que celle en cours d'expérience et c'est là un renseignement utile.

On s'intéresse donc à calculer non pas a_1 et a_2 séparément mais $a_1 - a_2$, que l'on appelle un contraste. Un effet du facteur temps est donc synonyme de contraste différent de zéro.

2) Facteur_drogue : ce facteur prend également deux modalités et on peut répéter ce qui a été dit pour le facteur précédent. Si b_1 est la contribution due à l'action de la drogue A et b_2 la contribution due à l'action de la drogue B, l'effet relatif du facteur drogue sera représenté par la valeur de contraste $b_2 - b_1$.

Si $b_2 - b_1 > 0$, on dira que la contribution de la drogue B est supérieure à celle de la drogue A.

3) Facteur_catégorie_nosologique : ce facteur prend 9 modalités (ou 8 si on ne recrute aucun sujet de la catégorie 03).

Soit c_1 la contribution de la catégorie n° 1
 c_2 celle de la catégorie n° 2

 c_9 celle de la catégorie n° 9

L'effet relatif du facteur catégorie se traduit par des valeurs $c_1, c_2, \dots, c_9$ différentes. Si donc on considère par exemple les contrastes $c_1 - c_9, c_2 - c_9, c_3 - c_9, c_4 - c_9, c_5 - c_9, c_6 - c_9, c_7 - c_9, c_8 - c_9$, on dira qu'il y a effet du facteur catégoriel si l'un de ces contrastes n'est pas nul.

4) Interaction drogue-catégorie : l'interaction drogue-catégorie caractérise le fait que l'association d'une drogue avec une catégorie présente une contribution spécifique de cette configuration.

Soit donc d_1 la contribution de l'association de la drogue A avec la catégorie n° 1, d_2 la contribution de la drogue A avec la catégorie n° 2.

Soit également d'_1 la contribution de l'association de la drogue B avec la catégorie n° 1, d'_2 celle de la drogue B avec la catégorie n° 2.

On dit qu'il y a interaction si les différences $d_1 - d'_1, d_2 - d'_2, \dots, d_9 - d'_9$ sont inégales entre elles. Si on appelle $e_1, e_2, \dots, e_9$ ces différences, on mettra ces inégalités en évidence en calculant les contrastes $e_1 - e_8 + e_2 - e_9, \dots, e_8 - e_9$.

Ces deux équations sont différentes parce que les combinaisons entrant en jeu dans les deux cases sont différentes. La première équation ne contient ni c_2 ni d_2 alors que la seconde ne contient ni c_1 ni d_1 .

Faisons la liste des paramètres :

- a) m : moyenne générale
- b) a_1, a_2 : paramètres du facteur temps
- c) b_1, b_2 : paramètres du facteur drogue
- d) $c_1, c_2, c_3, \dots, c_9$: paramètres du facteur catégorie
- e) $d_1, d_2, \dots, d_9, d'_1, d'_2, \dots, d'_9$: paramètres de l'interaction drogue-catégorie.

Il y a donc 32 paramètres. Il est plus simple de les désigner maintenant par $b_1, b_2, \dots, b_{32}$ (on aura $b_1 = m, b_2 = a_1, b_3 = a_2, b_4 = b_1, \dots, b_{32} = d'_9$).

Il y a également 18 coefficients de régression.

Si on écrit à nouveau l'équation du modèle relatif à la case n° 1, on a :

$$X = b_1 + b_2 + b_4 + b_6 + b_{15} + b_{24} + p_1 Z_1 + \dots + p_{18} Z_{18}$$

que l'on peut écrire :

$$X = 1xb_1 + 1xb_2 + 0xb_3 + 1xb_4 + 0xb_5 + 0xb_6 + 0xb_7 + p_1 x Z_1 + \dots + p_{18} x Z_{18}$$

La liste des coefficients des paramètres est donc pour cette équation :

$$1 \quad 1 \quad 0 \quad 1 \quad 0 \quad 1 \quad 0 \quad 0 \quad \dots \dots \dots$$

La liste des coefficients de régression pour cette équation est également :

$$p_1, p_2, \dots, p_{18}$$

Cette liste ne varie pas d'une case à l'autre, alors que la première liste caractérise une case donnée.

Si on écrit en ligne la liste de ces coefficients pour chaque case, on obtient un tableau A à 36 lignes (cases) et 32 colonnes (paramètres).

Si on écrit la liste par case des coefficients de régression, on obtient un tableau U à 36 lignes identiques et à 18 colonnes.

Le tableau A est donné sur une feuille séparée.

Le tableau A est appelé la matrice du modèle. Si on appelle X le tableau à 1 colonne et 36 lignes, des valeurs de la variable n° 1 (symptôme n° 1) et b le tableau, à 1 colonne et 32 lignes, des paramètres $b_1, b_2, \dots, b_{32}$, en vertu de la loi des multiplications des matrices, on peut écrire l'ensemble des équations du modèle sous la forme condensée (on ne considère pas la partie des équations relative aux covariables :

$$X = Ab$$

Dans cette équation généralisée, on connaît X, ce sont les mesures; on connaît A, c'est la matrice du modèle; on veut connaître b qui représente l'ensemble des valeurs des paramètres.

Soit p le tableau à 1 colonne et 18 lignes, des coefficients de régression $p_1, p_2, \dots, p_{18}$, on peut alors écrire la partie des équations du modèle relative aux covariables sous sa forme générale. Cette partie peut s'écrire en utilisant la notion de produit de matrice par la notation Up de sorte que la formulation complète du modèle relativement à 1 variable donnée s'écrit :

$$X = Ab + Up$$

Cette formulation est encore valable si, au lieu de considérer une seule variable à la fois, on prend en compte les 18 variables. Dans ces conditions, X ne représente plus un tableau à 1 colonne et 36 lignes, mais un tableau à 18 colonnes (1 par variable) et 36 lignes. Le tableau A reste identique; le tableau b devient également un tableau à 18 colonnes; chaque colonne contient les paramètres affectés aux facteurs et aux interactions relatifs à la variable qui correspond à la colonne. Le tableau U ne change pas, mais le tableau p devient un tableau à 18 colonnes.

En résumé :

- le tableau X est le tableau des résultats de mesures faites au cours de l'expérience (B.P.R.S. 2 et B.P.R.S. 3);
- le tableau U est celui des résultats de mesures avant l'expérience (B.P.R.S. 1);
- le tableau A représente le mécanisme du modèle;
- les tableaux b et p sont les inconnues du problème.

Supposons que l'on se donne des valeurs arbitraires pour b et p, soit b_0 et p_0 ; dans ces conditions, on peut calculer, connaissant A et U, Up_0 et Ab_0 donc $Ab_0 + Up_0$; soit X_0 le résultat de ces calculs. Puisqu'on choisit b_0 et p_0 arbitrairement, le résultat X_0 sera très différent de X. La différence $X - X_0$ est appelée l'écart.

Le principe de calcul de b et p est de "minimiser" cet écart. Les valeurs $\hat{o}$ et $\hat{p}$ ainsi calculées et appelées les estimations de b et p sont telles que le tableau $\hat{X}$ qui leur correspond est le plus proche possible du tableau réel X.

Le calcul de b et p selon ce principe appartient aux techniques de la régression.

C) CONTRASTES - HYPOTHESE DE NULLITE - TESTS

Le chapitre précédent a introduit les paramètres et les coefficients de régression qui entrent en jeu dans le modèle. Chaque groupe de paramètres affectés à un facteur donné fera l'objet de tests en vue de conserver ou rejeter une certaine hypothèse choisie à l'avance.

- Effet du facteur "temps"

Si on reprend la notation de la page 44, les paramètres attachés au facteur "temps" sont b_2 et b_3 . On calcule donc un couple (b_2, b_3) pour chaque variable. On obtient ainsi 18 couples $b_2(1), b_3(1), b_2(2), b_3(2), \dots, b_2(18), b_3(18)$.

L'hypothèse de nullité H_0 relative au facteur "temps" est formulée ainsi :

$(b_2(1))$	$(b_3(1))$
$(b_2(2))$	$(b_3(2))$
$(b_2(3))$	$(b_3(3))$
$(b_2(4))$	$(b_3(4))$
$(b_2(5))$	$(b_3(5))$
$(b_2(6))$	$(b_3(6))$
$(b_2(7))$	$(b_3(7))$
$(b_2(8))$	$(b_3(8))$
$(b_2(9))$	$(b_3(9))$
$(b_2(10))$	$(b_3(10))$
$(b_2(11))$	$(b_3(11))$
$(b_2(12))$	$(b_3(12))$
$(b_2(13))$	$(b_3(13))$
$(b_2(14))$	$(b_3(14))$
$(b_2(15))$	$(b_3(15))$
$(b_2(16))$	$(b_3(16))$
$(b_2(17))$	$(b_3(17))$
$(b_2(18))$	$(b_3(18))$

Cette hypothèse H_0 concerne les 18 variables prises globalement. Si l'une quelconque des égalités n'est pas satisfaite, l'hypothèse H_0 doit être rejetée.

Il est d'autre part évident que l'introduction des covariables joue un rôle dans le test de H_0 , car il n'est pas équivalent de calculer b_2 et b_3 avec ou sans covariables.

Il est plus commode de présenter H_0 sous la forme d'un test sur la différence $b_2 - b_3$.

Cette différence $b_2 - b_3 = c_T$ est appelée : le contraste relatif au facteur "temps".

L'hypothèse h_0 est alors équivalente à $c_T = 0$.

La procédure à suivre est alors la suivante :

1) faire l'estimation non pas de b_2 et b_3 séparément mais de $c_T = b_2 - b_3$;

2) tester si c_T est nul ou non. c_T est différent de zéro si l'une au moins des différences $b_2(i) - b_3(i)$ pour un i quelconque mais bien spécifié est non nulle.

Le principe du test est le suivant :

On a vu que l'estimation des paramètres du modèle consiste à rendre un écart quadratique le plus petit possible. On peut alors calculer cet écart dans les deux cas suivants :

1) H_0 est satisfaite : on remplace dans la formulation du modèle b_3 par b_2 et on procède à l'estimation;

2) H_0 n'est pas satisfaite : on laisse b_3 et b_2 différents dans la formulation du modèle et on procède à l'estimation.

Dans chacun des deux cas, on obtient deux écarts quadratiques S_h et S . Un test de H_0 peut être effectué en calculant S/S_h et en le comparant à un certain seuil issu de tables statistiques convenables.

- Il en va de même pour le facteur "Drogue" ou l'on procède à l'estimation et au test du contraste dû à l'effet du facteur "Drogue" : $c_D = b_4 - b_5$.

- Pour ce qui est du facteur "Catégorie", on introduit huit contrastes qui peuvent être :

$$c_c(1) = b_6 - b_{14}$$

$$c_c(2) = b_7 - b_{14}$$

$$c_c(3) = b_8 - b_{14}$$

$$c_c(4) = b_9 - b_{14}$$

$$c_c(5) = b_{10} - b_{14}$$

$$c_c(6) = b_{11} - b_{14}$$

$$c_c(7) = b_{12} - b_{14}$$

$$c_c(8) = b_{13} - b_{14}$$

En effet, le groupe de paramètres relatifs à ce facteur est composé de 9 paramètres $b_6, b_7, b_8, b_9, b_{10}, b_{11}, b_{12}, b_{13}, b_{14}$.

Il est équivalent de dire que ces 9 paramètres sont égaux ou que les 8 contrastes précédents sont nuls. Mais ce n'est pas la seule façon. Ce choix revient à comparer chaque catégorie à la dernière.

Les tests relatifs aux interactions s'effectuent sur les contrastes relatifs à ces interactions. Il n'est pas utile ici de les indiquer expressément.

Des tests similaires sont effectués sur les coefficients de régression et ils concluent à l'opportunité d'introduire ou non des covariables.

On pourra alors établir le tableau d'Analyse de Covariance suivant :

Hypothèses	Valeur de l'indication de test	Seuil	Action
Facteur "Temps"	I_T	θ_T	Rejet de H_0 si $I_T > \theta_T$
Facteur "Drogue"	I_D	θ_D	
Facteur "Catégorie"	I_C	θ_C	
Interaction	I_{INT}	θ_{INT}	
Introduction des covariables	I_{COV}	θ_{COV}	

Chaque hypothèse conduit à calculer un indicateur de test I (S/S_h par exemple), puis à comparer 1 avec le seuil θ . Cette comparaison conduit à déclencher une règle d'action vers le rejet ou l'acceptation de l'hypothèse.

On peut au total obtenir des indications sur les points suivants :

- 1°) l'effet global de la thérapeutique;
- 2°) parmi les drogues choisies quelle est la plus active ?
- 3°) interaction drogue-catégorie. Dans quelle catégorie telle drogue est-elle plus efficace (sur quel profil) ?
- 4°) peut-on discerner des items "leaders" ayant le meilleur caractère discriminatif ?

5°) Il sera également possible de refaire les mêmes calculs en fonction du diagnostic clinique de l'observateur et non du diagnostic automatique de l'ordinateur, afin de voir si les interactions drogues-catégories diagnostiques sont alors plus ou moins fortes.

On pourra enfin dessiner le profil symptomatique, indépendamment de tout diagnostic (syndromique) des malades qui répondent bien à tel ou tel traitement, par l'étude des interactions drogues-symptômes.

REPARTITION DES SUJETS

	PRODUIT A		PRODUIT B	
	BPRS 2	BPRS 3	BPRS 2	BPRS 3
01	• Case n° 1	• Case n° 10	• Case n° 19	• Case n° 28
02	n° 2	n° 11	n° 20	n° 29
03	n° 3	n° 12	n° 21	n° 30
04	n° 4	n° 13	n° 22	n° 31
05	n° 5	n° 14	n° 23	n° 32
06	n° 6	n° 15	n° 24	n° 33
07	n° 7	n° 16	n° 25	n° 34
08	• n° 8	• n° 17	• n° 26	• n° 35
09	n° 9	n° 18	n° 27	n° 36

[illegible]

QUATRIEME PARTIE

PROTOCOLE EXPERIMENTAL POUR UNE ETUDE COOPERATIVE

Un certain nombre de psychiatres participent, dans leurs services respectifs, à une étude coopérative qui a pour but de comparer l'effet de deux ou de plusieurs drogues neuroleptiques chez des patients atteints de psychose fonctionnelle.

Les catégories nosologiques retenues sont celles dont on possède les stéréotypes diagnostic moyens (stéréotypes établis d'après l'opinion moyenne de 125 spécialistes français - soit sur 1445 profils-types). Ces catégories sont les suivantes :

- schizophrénie paranoïde,
- accès maniaque,
- psychose paranoïaque,
- état d'excitation atypique,
- bouffée délirante,
- psychose hallucinatoire chronique,
- paraphrénie,
- hébéphrénie.

I - MATERIEL EXPERIMENTAL

A) CHOIX DES MALADES

1 - Les patients seront de l'un ou l'autre sexe, âgés de 20 à 55 ans. Ces limites d'âge peuvent être légèrement modifiées mais les patients doivent être compris dans une tranche d'âge autorisant les posologies habituelles de neuroleptiques et éliminant les phénomènes particuliers symptomatiques et de tolérance en rapport avec la sénescence.

2 - Il est préférable que les patients retenus ne soient pas atteints d'une affection majeure autre que psychiatrique qui viendrait interférer avec l'effet propre de la drogue (antécédent d'intervention neuro-chirurgicale par exemple) ou d'éventuels effets secondaires (comitialité sévère - affection cardiaque, rénale ou hépatique majeure...).

3 - Durée d'évolution de la maladie au moment de l'entrée dans l'expérimentation (affections chroniques).

a) Un délai minimum d'évolution paraît utile afin de pouvoir confirmer le diagnostic souvent hésitant lorsque manque le critère évolutif (par ex. 2 ans) (diagnostic différentiel par exemple entre bouffée délirante et schizophrénie paranoïde).

b) Un délai maximum paraît également nécessaire afin d'éliminer les très anciens malades dont la symptomatologie plus ou moins enkystée depuis parfois des décennies est peu accessible à la chimiothérapie. Dans ces cas aussi des éléments ressortissant d'une détérioration intellectuelle pourraient interférer. La durée maxima d'évolution peut être raisonnablement fixée à 5 ans.

On sait cependant que dans certaines affections, la symptomatologie reste longtemps compatible avec une adaptation professionnelle et familiale convenable; les patients atteints de paraprénie ou de psychose paranoïaque risquent de ne pouvoir

satisfaire au critère des 5 ans, la première hospitalisation pouvant se situer plus de 5 ans après l'apparition des premiers symptômes.

On distinguera donc 3 groupes de catégories :

- 1er_groupe : affections aiguës :
 - accès maniaque,
 - état confusionnel,
 - état d'excitation atypique,
 - bouffée délirante.

Aucun critère évolutif n'est requis.

- 2e_groupe :
 - paraphrénie,
 - psychose paranoïaque.

Délai d'évolution minimum : 2 ans.

Pas de délai maximum.

- 3e_groupe :
 - schizophrénie paranoïde,
 - psychose hallucinatoire chronique,
 - hébéphrénie.

Délai d'évolution minimum : 2 ans.

Délai maximum : 5 ans.

Encore faut-il s'entendre sur ce qu'on entend par "début de la maladie". Doit-on adopter comme critère :

- . l'apparition des premiers troubles,
- . la première consultation psychiatrique,
- . la première hospitalisation psychiatrique.

De même pour définir le délai maximum, doit-on fixer le début des 5 ans à l'un de ces critères ou ne viser que les patients hospitalisés en permanence depuis plus de 5 ans ?

Il semble difficile de fixer sur ces points des critères univoques, les situations étant différentes d'un malade à l'autre. Il s'agit pour chaque expérimentateur de respecter, avec bon sens,

les impératifs évolutifs, les critères retenus étant précisés pour chaque malade.

4 - Les patients devront être exclusivement traités par le ou les produits en expérimentation.

L'attitude à observer vis-à-vis des thérapeutiques antérieures doit être codifiée :

1°) Les malades atteints d'affections aiguës devront être vierges de toute thérapeutique. Bien entendu, dans certains cas, quelques injections de sédatifs ou de neuroleptiques auront pu être pratiquées le jour même ou la veille de l'hospitalisation. Dans la mesure où le traitement pratiqué en urgence n'a pas durablement modifié la symptomatologie, il est possible de faire entrer le malade dans l'expérimentation.

2°) Les malades atteints d'affections chroniques, suivant le plus souvent un traitement neuroleptique au long cours, devront être sevrés durant un certain temps. Sachant le délai, parfois très prolongé, d'élimination des neuroleptiques majeurs, il convient d'observer un temps de latence suffisamment long. Une période d'un mois peut être proposée, mais il s'agit, là encore, d'une indication qui doit être interprétée (mais toujours précisée) en fonction de chaque cas particulier.

Ces diverses contraintes d'âge, de durée d'évolution et de thérapeutiques antérieures étant respectées, il conviendrait de retenir tous les malades répondant à ces conditions. Si, pour des raisons diverses, il n'était pas possible de faire entrer dans l'expérimentation tous les malades hospitalisés, aucun critère ne devrait présider au choix des malades. Seule une répartition au hasard serait alors satisfaisante, les spéculations sur l'effet supposé de la drogue ne devant pas intervenir.

5 - Le diagnostic clinique peut paraître superflu, puisqu'il s'agit d'apprécier des profils symptomatiques et que le diagnostic retenu dans le modèle est le diagnostic automatique. Néanmoins, le diagnostic clinique est utile pour deux raisons :

1°) On y fait allusion dans la troisième partie : les mêmes calculs peuvent être faits à partir d'un diagnostic automatique et d'un diagnostic clinique et la comparaison des résultats obtenus peut être fructueuse.

2°) Si l'on retient pour l'expérimentation tous les malades hospitalisés atteints de psychose fonctionnelle, la répartition dans chaque catégorie diagnostique risque d'être fort inégale. Ce système apporterait des renseignements seulement sur le recrutement de chaque service considéré et, pour l'ensemble des services, constituerait un échantillon assez représentatif de la fréquence des diverses affections.

Or, il n'est pas douteux que certaines affections sont nettement plus fréquentes que d'autres; on aurait donc une répartition très inégale dans chaque catégorie diagnostique. Dans cette perspective, le diagnostic clinique apporte donc une contribution utile dans le classement des malades.

B) CHOIX DE LA DROGUE

Les drogues sont administrées en permutation circulaire; c'est-à-dire qu'elles sont distribuées toujours dans le même ordre au fur et à mesure de l'entrée des malades. Quelle que soit la modalité choisie, il est essentiel de respecter le plan tracé. Les drogues ne doivent jamais être choisies en fonction d'un certain type d'action supposé, ou, s'il s'agit de drogues déjà connues, qu'on leur prête habituellement.

Si l'on dispose par exemple de 3 drogues A.B.C., on peut attribuer la drogue A aux malades -quel que soit leur diagnostic - numérotés 1.4.7., la drogue B aux malades 2.5.8., la drogue C aux malades 3.6.9. Ce type de distribution risque cependant de ne pas s'adapter aux éventuelles inégalités dans la répartition des malades dans les catégories diagnostiques; or il est important d'avoir dans chaque catégorie diagnostique, un nombre équivalent de patients traités par les différentes drogues de l'expérimentation.

On peut donc proposer une permutation circulaire dans chaque groupe nosologique. Exemple dans la catégorie manie :

- . le 1er malade recevrait la drogue A,
- . le 2e malade recevrait la drogue B,
- . le 3e malade recevrait la drogue C,

ou encore une permutation au niveau des expérimentateurs : si par exemple on retient 2 malades dans chaque stéréotype par expérimentateur (2 schizophrènes paranoïdes, 2 maniaques, etc.), les 2 maniaques du médecin I recevront la drogue A, les 2 maniaques du médecin II la drogue B, etc.

C) LA POSOLOGIE

Plusieurs attitudes sont possibles :

1°) La posologie peut être fixée, pour chaque drogue, quel que soit le malade mais, outre qu'une telle rigidité choquerait à bon droit les expérimentateurs dans leurs habitudes cliniques, il est bien connu que les effets d'une drogue sont fort variables d'un individu à l'autre et commandent une grande souplesse dans la posologie.

2°) On peut laisser la posologie entièrement au libre arbitre de l'expérimentateur; cette attitude qui a l'avantage d'être classique, **risque** néanmoins d'amener des distorsions par les marges extrêmes des posologies employées. Certains psychiatres prescrivent le plus souvent des doses relativement très faibles, alors que d'autres ont l'habitude de doses très élevées.

3°) Dès lors, il paraît raisonnable de laisser l'expérimentateur juge à l'intérieur de marges assez larges avec des indications de posologies moyennes.

On pourrait encore envisager de proposer des "fourchettes" posologiques différentes dans chaque catégorie diagnostique, mais ce système paraît arbitraire et ne tient pas compte des variabilités individuelles prédominantes.

Certes, on peut craindre que l'effet de la posologie constitue un paramètre agissant sur les variables - non prévu dans le modèle - mais l'expérience prouve que la posologie recherchée est, dans chaque cas particulier, la dose "efficace" et d'autre part on peut attendre un effet de "randomisation" provenant de la multiplication des expérimentateurs.

D) LES ASSOCIATIONS

1 - La drogue expérimentale doit être prescrite à l'exclusion de tout autre neuroleptique.

2 - Dans certains états aigus et en cas d'agitation particulièrement intense, des drogues autres que neuroleptiques peuvent être administrées (type barbituriques, chloral, bromure...). Ces associations "sédatives" devront être précisées (nature, durée, posologie, mode d'administration).

3 - Les effets secondaires des drogues (en particulier neurologiques) peuvent bien entendu être corrigés, mais les antiparkinsoniens, par exemple, ne seront pas systématiquement associés à la drogue neuroleptique. Ils ne sont prescrits qu'au titre du traitement des effets secondaires indésirables. Il en va de même pour les médications à visée cardio-vasculaire (hypertenseurs, tonicardiaques...).

E) MODALITES ET DATES DE REMPLISSAGE DES B.P.R.S.

1 - Qui remplit les B.P.R.S. ?

A l'intérieur du service, tout psychiatre peut remplir la B.P.R.S., mais il est nécessaire que le même médecin remplisse les 3 B.P.R.S. pour un même malade. Il n'est pas nécessaire qu'il soit lui-même le thérapeute. Une telle distinction serait même favorable en supprimant les inductions possibles concernant l'effet thérapeutique de telle drogue connue.

2 - Les B.P.R.S. seront remplies avant la mise en route de la thérapeutique, après 3 semaines et après 6 semaines de traitement (B.P.R.S. 1 - 21 - 42); la durée de l'étude peut être en effet raisonnablement fixée à 6 semaines. Cependant la guérison rapide est un motif valable d'abandon. Par contre, en cas de sortie prématurée ou d'incident sérieux conduisant à l'arrêt du traitement, le malade abandonné devra être remplacé par un autre recevant la même drogue.

F) ENVOI DES B.P.R.S.

Sitôt remplies, les B.P.R.S. doivent être envoyées au secrétariat chargé du dépouillement. Les B.P.R.S. ne doivent pas être conservées par l'expérimentateur afin d'éviter les inductions possibles à partir du précédent profil. Chaque B.P.R.S. doit être remplie d'une manière totalement indépendante de la précédente.

G) LA CENTRALISATION DE L'ETUDE

L'étude coopérative doit être organisée et constamment "orchestrée" par un secrétariat compétent. Il est en effet nécessaire, non seulement de recueillir les B.P.R.S., mais de faire compléter les données manquantes, de rectifier certaines incorrections de méthode et d'informer sur la marche générale de l'étude. Un tableau général doit être quotidiennement tenu à jour afin de faire le point et de renseigner chaque expérimentateur.

H) PENSEIGNEMENTS CLINIQUES - EFFETS SECONDAIRES

Un dossier clinique doit être constitué pour chaque malade entrant dans l'expérimentation comportant la mention de diagnostic clinique, la drogue employée et la posologie ainsi que les appréciations concernant l'efficacité thérapeutique. Ces appréciations "classiques" pourront être utilement comparées aux données recueil-

lies à partir de la B.P.R.S. Les effets secondaires devront faire l'objet d'une étude particulière tant sur le plan paraclinique que clinique.

II - CHAQUE EXPERIMENTATEUR DEVRA DONC RECEVOIR

- 1°) une lettre explicative,
- 2°) un plan expérimental,
- 3°) une notice d'emploi de la B.P.R.S.,
- 4°) des dossiers de malades.

Chaque observateur recevra N dossiers (N étant le nombre de cas qui lui est demandé plus 5 ou 6 dossiers de remplacement).

CONSTITUTION DU DOSSIER DE CHAQUE MALADE A ADRESSER A L'OBSERVATEUR

1°) Une fiche d'observation clinique comportant

- a) le numéro du dossier à 4 chiffres
 - . 2 identifiant l'observateur
 - . 2 identifiant le malade
- b) le nom de l'observateur
- c) le nom, l'âge, le sexe du malade
- d) la drogue utilisée
 - la dose quotidienne moyenne de chaque semaine
- e) le diagnostic clinique : celui-ci devra être libellé

exactement comme sont définies les catégories diagnostiques. Toute variance clinique ou précision symptomatique peut être source de confusion et doit être rigoureusement proscrite dans ce cadre, ce qui, bien entendu, n'exclut pas des commentaires ou des précisions concernant le diagnostic dans le chapitre clinique classique du dossier.

- f) date du début de la maladie
- g) date de début de l'épisode actuel

- h) en cas d'arrêt du traitement avant 6 semaines, motif
- i) appréciation clinique classique du résultat (effet nul, amélioration légère, incomplète, guérison apparente).

2°) Trois fiches de B.P.R.S. comportant

- a) numéro du dossier + un chiffre d'ordre des B.P.R.S. :
1, 2 et 3
- b) drogue employée
- c) date à laquelle est remplie la B.P.R.S.
- d) nom du psychiatre qui remplit effectivement la B.P.R.S.
- e) nom du malade, sexe et âge
- f) le diagnostic clinique

3°) Trois enveloppes timbrées et portant l'adresse du retour
destinées au retour étagé des B.P.R.S., la dernière concernant également la fiche d'observation clinique.

4°) Une fiche d'observation biologique
Une fiche d'accident secondaire

En conclusion de ce chapitre, il faut insister sur l'importance de la centralisation régulière du matériel fourni par les différents expérimentateurs. Un organisme doit être chargé de l'information et du contrôle de la bonne marche de l'étude, rectifiant certaines incorrections en cours de route.

C O N C L U S I O N S

La nosographie psychiatrique a toujours été objet de controverses. L'apparition de nombreuses thérapeutiques actives suscite aujourd'hui de nouveaux besoins en ce domaine et requiert de nouvelles méthodes. En dépit de fructueux remaniements, les classifications en vigueur datent, en effet, pour l'essentiel de l'ère préthérapeutique en psychiatrie. De ce point de vue et par rapport aux autres branches de la médecine, la psychiatrie apparaît singulière pour deux raisons principales :

1°) L'activité des drogues psychotropes est liée à la configuration symptomatique et ce n'est qu'exceptionnellement qu'une thérapeutique s'adresse à une étiologie ou à un mécanisme pathogénique.

2°) Les classifications actuelles des maladies mentales ne peuvent servir de modèle rigoureux dans le choix et dans l'appréciation des effets d'une thérapeutique, du fait qu'elles se réfèrent simultanément et dans des proportions mal explicitées aux divers plans descriptif, pathogénique et étiologique. L'uniformisation des données au niveau symptomatique (classification syndromique) paraît, de ce fait, utile : il ne devrait pas exister, sur ce plan, de divergence doctrinale; ainsi la circulation de l'information standardisée devient possible entre les psychiatres. C'est d'autre part, à ce niveau qu'agit la thérapeutique et que peuvent être estimés, de manière analytique, ses effets.

L'utilisation des échelles de comportement permet de satisfaire à ce critère d'uniformisation symptomatique; tenant compte de toute l'information clinique nécessaire à l'estimation des effets de la chimiothérapie, les échelles permettent un traitement statistique des résultats.

Les bases indispensables à toute étude coopérative d'essai de drogues psychotropes, c'est-à-dire menée conjointement par plusieurs expérimentateurs, résident dans l'utilisation de techniques et d'instruments permettant la comparaison des données et garantissant l'homogénéité des groupes de malades.

Nous avons souligné les avantages des échelles de comportement tant du point de vue théorique que pratique. Les échelles fournissent du patient une appréciation multidimensionnelle sans que des considérations nosologiques conduisent à un rejet d'une partie de l'information; d'autre part, composées d'items quantifiés, elles se prêtent à l'analyse mathématique. La Brief Psychiatric Rating Scale (B.P.R.S.) d'OVERALL et GORHAM, adaptée en France par P. PICHOT, composée de 18 items, constitue un instrument précis et particulièrement maniable dont la haute fidélité interjuges garantit l'efficacité.

Nous avons exposé ce que peut être le modèle mathématique d'analyse des données. Ce modèle repose sur l'analyse multivariée de la variance, c'est-à-dire qu'il tient compte des variations de chaque item (symptôme) par rapport aux autres et par rapport aux conditions expérimentales (facteur temps, médication et catégorie diagnostique). Le classement des profils en catégories diagnostiques étant assuré par la méthode du "Diagnostic Automatique". Les modifications observées en cours d'expérimentation sont toutes rapportées au profil de départ : les symptômes notés au stade préthérapeutique servent donc de covariables ou facteurs de référence (analyse de la covariance). La somme considérable de calculs est rendue possible par l'emploi de l'ordinateur.

Les résultats pourraient permettre de mettre en évidence des interactions drogue-catégorie ou encore de dégager l'effet pré-

férentiel de telle drogue sur tel profil ou tel groupe de symptôme.

Nous avons enfin développé les conditions expérimentales d'études coopératives dans le cas des psychoses fonctionnelles de l'adulte. Les détails méthodologiques de telles enquêtes doivent être rigoureusement respectées par les divers expérimentateurs : critères de choix des malades, administration des médicaments par permutation circulaire systématisée et modalités de remplissage des échelles de comportement.

Deux études coopératives, utilisant diverses drogues neuroleptiques sont actuellement en cours; placées sous la direction du Professeur PICHOT, elles donneront lieu à de prochaines publications.

Vu, le Président de Thèse :

Vu, le Doyen de la Faculté :

Professeur P. PICHOT

Professeur G. BROUET

Vu, et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris

Jean ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

- BAILLY (R).- L'utilisation des échelles de jugement en psychopharmacologie. Application à l'analyse des effets de l'Halopéridol. Thèse, Paris, 1960.
- BECK (A.T.).- Reliability of psychiatric diagnoses. 1. Critic of systematic studies.- Amer. J. Psychiatr., 1962, 119, 211-216.
- CRONBACH (J.J.) et GLEESER (G.C.).- Assessing similitary between profiles.- Psychol. Bull., 1953, 50, 456-473.
- DELAY (J), PICHOT (P) et PERSE (J).- Méthodes psychométriques en clinique.- Masson & Cie, Paris, 1955.
- DELAY (J), PICHOT (P), LEMPERIERE (T) et PERSE (J).- La nosologie des états dépressifs. Rapport entre l'étiologie et la sémiologie. Résultats de l'échelle d'appréciation de WITTENBORN.- L'Encéphale, 1964, 1, p. 5-18.
- DELAY (J).- Psychopharmacologie et Psychiatrie. Adresse présidentielle au Congrès International de Neuro-psychopharmacologie.- Washington, 1966, in Presse Méd., 1966, 74, 1151-1156.
- ELIS (B).- Le diagnostic psychiatrique par ordinateur.- Thèse, Paris, 1967.
- ELLENBERGER.- Les illusions de la classification psychiatrique. L'évolution psychiatrique.- 1963, 28, 221-242.
- FAVERGE (J.M.).- Méthodes statistiques en psychologie appliquée.- T. II, 217-242, P.U.F.
- GORHAM (D.R.) et OVERALL (J.E.).- Drug action profiles based upon abbreviated psychiatric rating scale.- J. Nerv. Ment. Dis., 1960, 131, 528-535.

- HAMBURGER (J).- La médecine, demain .- 1968, Presse Méd., 76, 285-288.
- JOLY (H), PAGES (J.C.) et GREMY (F).- Que peuvent apporter les ordinateurs dans le domaine du diagnostic médical ? Concours Méd., 1967, 89, 25-35.
- KLEIN (D.F.).- Behavioral effects of Imipromine and Phenothizines. Implications for a psychiatric pathogenetic theory and theory of drug action.- Rec. Adv. Biol. Psychiat. J., 1965, 1, 273-287.
- LEDLEY (R.S. et LUSTED (L.B.).- Reasoning foundations of medical diagnosis.- Science, 1959, 130, 9-32.
- LORR (M) (edti.).- Explorations in typing psychotics.- Pergamon Press, Oxford, London, New-York, Paris, 1966.
- LORR (M), KLETT (C.J.), Mc NAIR (D.M.).- Syndromes of psychosis.- Pergamon Press, Oxford, London, New York, Paris, 1963.
- LORR (M), KLETT (C.J., McNAIR (D.M.) et LASKY (J.J.).- In patient multidimensional psychiatric scale, manual.- Consult. Psychol. Press, Palo Alto, 1963. (en accord avec M. LORR, M. PICHOT a réalisé une adaptation française de l'I.M.P.S.
- LORR (M), McNAIR (D.M.), KLETT (C.J.) et LASKY (J.J.).- Evidence of ten psychotic syndromes.- J. Consult. Psychol., 1962, 26, 185-189.
- OVERALL (J.E.) et GORGAM (D.R.).- Brief psychiatric rating scale.- Psychol. Reports, 1962, 10, 799-812.
- OVERALL (J.E.) et GORHAM (D.R.).- A pattern probability model for the classification of psychiatric patients.- Behav. Sc., 1963, 8, 108-116.
- OVERALL (J.E.) et HOLLISTER (L.E.).- Computer procedures for psychiatric classification.- J.A.M.A., 1964, 187, 583-588.
- OVERALL (J.E.) et WILLIAMS (C.M.).- Conditional probability program for diagnosis of thyroid function.- J.A.M.A., 1963, 183, 307-313.
- OVERALL (J.E.), HOLLISTER (L.E.) et PICHOT (P).- Four dimensional models of major psychiatric disorders.- A.P.A.- Arch. General Psychiatric, 1967, 16, 146-152.
- PAGES (J.C.).- Vue d'ensemble sur les applications biologiques et médicales des ordinateurs.- Maroc Medical, 1966, 487, 18-26.

- PAYCHA (F).- Critique scientifique des démarches intellectuelles du diagnostic.- Presse Méd., 1955, 63, 1753-1756.
- PICHOT (P).- La nosologie psychiatrique et le diagnostic par ordinateur.- Presse Méd., 1967, 75, 1269-1274.
- PICHOT (P) et PERSE (J).- L'application des fonctions discriminantes au diagnostic individuel en psychologie.- Rev. Psychol. appl. 1952, 2, 19-34.
- PICHOT (P), LEMPERIERE (T) et BAILLY (F).- Les méthodes de contrôle de thérapeutiques. I. Etudes sur la fidélité de l'échelle de WITTENBORN.- Rev. Psychol. appl., 1959, 9, 43-46.
- PICHOT (P).- Problèmes de psychologie médicale. La classification des troubles mentaux.- Bull. psychol. 1961, 14, 419.
- PICHOT (P).- les modèles en psychopathologie et la nosologie psychiatrique.- Psychopathologie Heute (Stuttgart), 1962.
- PICHOT (P) et PERSE (J).- Reflexionx sur l'interprétation des indices de détérioration mentale en termes de probabilités.- Psychol. franç., 1963, 8, 286-290.-
- PICHOT (P).- La nosologie psychiatrique.- Séance de la Société médico-psychologique.- Annales méd. psychol., 1966, 2, 486-491.
- PICHOT (P).- L'ordinateur et le diagnostic psychologique.- Méd. de France, 1966, 169, 11-16.
- PICHOT (P).- Analyse critique de Syndromes of Psychosis (de LORR, KLETT et McNAIR).- Rev. Psychol. appli., 1964, 14, 288-299.
- PICHOT (P), BAILLY (R) et OVERALL (J.E.).- Les stéréotypes diagnostiques des psychoses chez les psychiatres français. Comparaison avec les stéréotypes américains.- Vth International Congress, Collegium Internationale Neuro-Psychopharmacologicum, Washington, comptes rendus.
- RAO (C.R.).- Advanced statistical methods in biometric research.- Wiley, New-York, 1952.
- RICE (C.E.) et MATTSON (N.B.).- Types based on repeated measurement. Chapitre VIII in LORR (M) (Edit) : Explorations in typing psychotics.- Pergamon Press, Oxford, London, New-York, Paris, 1966.
- WARNER (H.R.) et Coll.- Mathematical approach to medical diagnosis: application to congenital heart disease.- J.A.M.A., 1961, 177.

WITTENBORN (J.R.).- The dimensions of psychosis.- J. Nerv. Ment. Dis., 1962, 134, 119-128.

WITTENBORN (J.R.), HERZ (M.I.), KURTZ (K.H.), MANDELL (W) et ZATEE (A).- The effect of rate differences on symptom rating scale clusters.- J. Consult. Psychol., 1952, 16, 107-109.



EDITIONS
40 R. Pascal
PARIS 13^e
TELEPHONE
535: 18-93
535: 18-62